EINFLUSS DER THERAPIE AUF DEN CIRCADIANEN VERLAUF VON PLASMA PROGESTIN-, MINERALOCORTICOID- UND GLUCOCORTICOIDSPIEGEL ÜBER 24 STUNDEN BEI KINDERN MIT ADRENOGENITALEM SYNDROM

Katharina Maria Igerl

Diss
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534901_0027

Aus der Kinderklinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. med B. Hadorn

EINFLUSS DER THERAPIE AUF DEN CIRCADIANEN VERLAUF VON PLASMA PROGESTIN-, MINERALOCORTICOID- UND GLUCOCORTICOIDSPIEGEL ÜBER 24 STUNDEN BEI KINDERN MIT ADRENOGENITALEM SYNDROM

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von

Katharina Maria Igerl
aus Ampfing

1984

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Berichterstatter : Professor Dr. med D. Knorr

Mitberichterstatter : Professor Dr. med H.B. Hadorn

Dekan : Professor Dr. med W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 26. Juli 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen lieben Eltern

Meinem lieben Großvater † 1983

Zum Dank

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A	EINLEITUNG	
1.	Allgemeines zum Adrenogenitalen Syndrom	
1.1.	Definition des Adrenogenitalen Syndroms	2
1.2.	Häufigkeit	2
1.3.	Zur Biosynthese der Nebennierenrindensteroide	3
1.4.	Klinische Symptomatik	4
1.5.	Laborchemische Diagnostik	5
1.6.	Therapeutische Maßnahmen	6
2.	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	9
B	MATERIAL UND METHODEN	
1.	Material	11
2.	Methoden	14
2.1.	Methode der simultanen Multisteroidanalyse	14
2.2.	Methode der ACTH-Bestimmung im Plasma	14
2.3.	Methode der Pregnantriolbestimmung im Urin	14
3.	Rechnerische und statistische Auswertung der Meßergebnisse	15
C	ERGEBNISSE	
1.	Steroide im 17-Desoxy-Biosyntheseweg	16
1.1.	Progesteron (P)	16
1.2.	11-Desoxycorticosteron (DOC)	20
1.3.	Corticosteron (B)	24
1.4.	Aldosteron (ALDO)	28
2.	Steroide im 17-Hydroxy-Biosyntheseweg	31
2.1.	17-Hydroxyprogesteron (17-OHP)	31
2.2.	11-Desoxycortisol (S)	36

Seite

2.3. Cortisol (F) 42
2.4. Cortison (E) 45

3. Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) 49

D DISKUSSION

1. Steroide im 17-Desoxy-Biosyntheseweg

1.1. Progesteron 53
1.1.1.Literaturüberblick 53
1.1.2.Diskussion der eigenen Ergebnisse 54
1.1.3.Zusammenfassung 56

1.2. 11-Desoxycorticosteron 57
1.2.1.Literaturüberblick 57
1.2.2.Diskussion der eigenen Ergebnisse 58
1.2.3.Zusammenfassung 59

1.3. Corticosteron 61

1.3.1.Literaturüberblick 61
1.3.2.Diskussion eigener Ergebnisse 61
1.3.3.Zusammenfassung 62

1.4. Aldosteron 63

1.4.1.Literaturüberblick 63
1.4.2.Diskussion eigener Ergebnisse 67
1.4.3.Zusammenfassung 68

2. Steroide im 17-Hydroxy-Biosyntheseweg

2.1. 17-Hydroxyprogesteron 70
2.1.1.Literaturüberblick 70
2.1.2.Diskussion eigener Ergebnisse 73
2.1.3.Zusammenfassung 75

2.2. 11-Desoxycortisol 77
2.2.1.Literaturüberblick 77
2.2.2.Diskussion eigener Ergebnisse 78

Seite

2.2.3.Zusammenfassung 79

2.3. Cortisol 80
2.3.1.Literaturüberblick 80
2.3.2.Diskussion eigener Ergebnisse 82
2.3.3.Zusammenfassung 84

2.4. Cortison 86

2.4.1.Literaturüberblick 86
2.4.2.Diskussion eigener Ergebnisse 86
2.4.3.Zusammenfassung 87

E ZUSAMMENFASSUNG 88

F ANHANG 90

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen 90

Literaturverzeichnis 92

A EINLEITUNG

A 1. Allgemeines zum Adrenogenitalen Syndrom

1.1. Definition des Adrenogenitalen Syndroms

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) wird verursacht durch eine Überproduktion an androgenen Steroidhormonen in der Nebennierenrinde. Ursachen dieser Überproduktion sind verschiedene Enzymdefekte in der Biosynthese der Nebennierenrindensteroide. Man unterscheidet das angeborene adrenogenitale Syndrom mit z. B. entweder 21-Hydroxylasemangel oder 11ß-Hydroxylasemangel oder 3ß-Hydroxysteroiddehydrogenasemangel oder 17ß-Hydroxylasemangel, ferner das late-onset AGS-Syndrom mit angeborenem 21-Hydroxylase-Defekt, das sich klinisch erst später manifestiert.

1.2. Häufigkeit

Im folgenden soll nur das kongenitale adrenogenitale Syndrom mit 21-Hydroxylasemangel betrachtet werden, welches mit ca. 90 % das häufigste der adrenogenitalen Syndrome ist (138). Die Inzidenz dieser autosomal rezessiv vererbten Stoffwechselkrankheit liegt zwischen 1 : 9800 in München (80) und 1 : 13900 in der Schweiz (138). Es ist jedoch ein Eskimostamm in Alaska (Yupiks) mit einer Inzidenz von 1 : 245 bekannt (33). Die Genhäufigkeit schwankt demnach zwischen 1 : 30 und 1 : 50 je nach beobachteter Region. Das theoretische Geschlechterverhältnis von 1 : 1 beträgt z. B. nach Nurtaza et al. (86) in Wales 7 : 3 zugunsten der Mädchen; Grund hierfür mag die erschwerte Diagnose bei Knaben sein (86). Man teilt das AGS mit 21-Hydroxylasemangel in ein einfach virilisierendes AGS sowie in ein kompliziertes AGS mit Salzverlust ein. Der prozentuale Anteil des Salzverlustsyndroms am AGS vom 21-Hydroxylase-Defekt schwankt zwischen 50 % in München (bisher unveröffentlichte Daten) und ca. 70 % in der Schweiz (138) sowie in Wales (86).

1.3. Zur Biosynthese der Nebennierenrindensteroide

Nachfolgendes Schema (Abb. Nr. 1) zeigt die Synthesewege der Steroidhormone in der Nebennierenrinde auf.

Die 21-Hydroxylase wird für den Syntheseschritt des Progesterons zum 11-Desoxycorticosteron in der Zona fasciculata und -glomerulosa der Nebennierenrinde und für den Schritt 17-Hydroxyprogesteron zum 11-Desoxycortisol in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde benötigt.

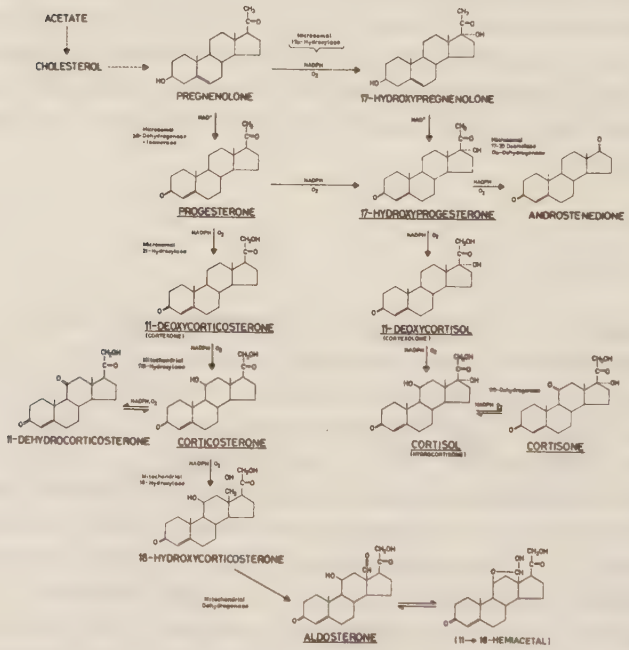

Abb. 1: Biosynthese der adrenalen Steroide. Die simultan von uns gemessenen Verbindungen sind unterstrichen.

Der Enzymdefekt bewirkt somit eine Verminderung der 21-hydroxylierten Steroide: Cortisol, Cortison, Corticosteron, 11-Desoxycorticosteron und 11-Desoxycortisol.

Auf der anderen Seite stauen sich vor dem Enzymdefekt 17-Hydroxyprogesteron und Progesteron an. Da die Cortisolkonzentration im Plasma für den Regelkreis Hypophyse - Nebennierenrinde verantwortlich ist, bewirkt eine verminderte Cortisolkonzentration über den negativen Feedback-Mechanismus eine vermehrte Sekretion von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen. ACTH stimuliert die Nebennierenrinde, diese wird hyperplastisch und es werden vermehrt Vorstufen vor dem Enzymdefekt synthetisiert. So sind 17-Hydroxyprogesteron und Progesteron auf ein vielfaches erhöht (128). 17-Hydroxyprogesteron und Progesteron werden in die inaktivierten Metabolite Pregnantriol bzw. Pregnantriolon abgebaut, welche im Urin nachweisbar sind. Durch Abspaltung der Seitenkette am C17-Atom werden 17-OHP und P in Androstendion, Dehydroepiandrostendion und Testosteron übergeführt. Der vermehrte Anfall dieser androgenen Hormone prägt das klinische Bild des AGS.

Wie aus dem Schema ersichtlich, wird auch die Synthese des Aldosterons behindert. Es finden sich jedoch bei beiden Formen des AGS normale bis erhöhte Plasmaaldosteronkonzentrationen (6, 18, 51, 60, 69, 89, 131). Dies führte zu der Hypothese, daß der Salzverlust durch natriuretische Vorstufen ausgelöst wird, über eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems die Aldosteronsynthese verstärkt wird, wozu die Restaktivität der 21-Hydroxylase beim einfach virilisierenden AGS ausreicht, nicht jedoch beim AGS mit Salzverlustsyndrom. Man diskutierte ferner das Vorhandensein zweier unterschiedlicher Enzyme (siehe 1.4.)

1.4. Klinische Symptomatik

a) Einfach virilisierende Form des Adrenogenitalen Syndroms

Beim weiblichen Neugeborenen fällt häufig schon bei der Geburt ein vermännlichtes äußeres Genitale mit Klitorishypertrophie auf. Die heterosexuelle Entwicklung zeigt sich mit zunehmendem Alter in einem männlichen Habitus, Hirsutismus, fehlenden sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmalen (fehlender Brustentwicklung), Pseudo-

pubertas praecox, einer durchschnittlichen Endgröße von ca. 150 cm (55) und primärer Amenorrhoe durch eine Hemmung der Gonadotropinsekretion. Knaben mit einfach virilisierendem AGS werden häufig in der Neugeborenenperiode nicht diagnostiziert. Sie fallen auf durch Pseudopubertas praecox mit Makrogenitosomie bei kleinen Hodenvolumina, durch vorzeitigen Wachstumsschub und kleiner Endgröße von ca. 155 cm (10).

b) Das Adrenogenitale Syndrom mit Salzverlustsyndrom

Das Salzverlustsyndrom wird meist im Alter von einigen Tagen bis Wochen manifest. Häufigste Symptome sind mangelnde Gewichtszunahme, Durchfälle und rezidivierendes Erbrechen. Laborchemisch stellt man eine Hyponatriämie, Hyperkaliämie bei nur mäßig erniedrigten Chloridwerten fest. Im Alter von 2 - 3 Jahren tritt eine Stabilisierung des Elektrolythaushaltes ein, da die Kinder den Natriumverlust durch einen ausgesprochenen Salzhunger kompensieren.
Ob es sich bei beiden Formen des AGS um eine einheitliche Krankheit mit unterschiedlicher Ausprägung oder genetisch um verschiedene Enzymdefekte handelt, ist noch unklar. Während West et al. (139), Degenhardt et al. (18) und Kuhnle et al. (63) für zwei unterschiedliche Gendefekte plädieren, wobei beim einfach virilisierenden AGS nur die 21-Hydroxylierung in der Zona fasciculata betroffen wird, beim AGS mit Salzverlustsyndrom jedoch die 21-Hydroxylierung in Zona glomerulosa und fasciculata, sprach sich Ulick (131) für eine unterschiedlich starke Ausprägung eines Enzymdefekts in Zona glomerulosa und fasciculata aus.

1.5. Laborchemische Diagnostik

Zum Beweis der klinischen Verdachtsdiagnose dienen nach wie vor die Bestimmung der 17-Ketosteroide, des Pregnantriols und des Pregnantriolons im 24-Stunden-Sammelurin.
Die spezifische Bestimmung von 17-Hydroxyprogesteron im Plasma oder Serum und seit neuestem auch im Speichel mittels Radioimmunoassay hat heute eine überragende Bedeutung erlangt. Weitere wichtige diagno-

stische Parameter sind außer der Bestimmung des 17-Hydroxyprogesterons auch die Messung von Androstendion und Testosteron im Plasma oder Serum, welche beim AGS deutlich erhöht sind.

1.6. Therapeutische Maßnahmen

Die lebenslang durchzuführende Kausaltherapie des kongenitalen AGS besteht in der regelmäßigen Gabe von Glucocorticoiden. Hierzu gibt man entweder Hydrocortison, das in der Struktur mit dem physiologisch in der Nebennierenrinde produzierten Cortisol übereinstimmt und eine relativ kurze Halbwertszeit besitzt, oder ein länger wirkendes Steroid, wie z. B. Prednison. Ziel der Therapie ist auf der einen Seite, die ACTH-Sekretion zu supprimieren und damit die vermehrte Synthese androgener Hormone mit ihrer Wirkung auf die Gonadotropine zu unterdrücken, sowie andererseits das ungenügend produzierte Cortisol zu substituieren. Die oral verabreichte Dosis soll der normalen Cortisolproduktionsrate entsprechen und laut Brook et al. (9) und Prader et al. (110) zwischen 20 - 25 mg Hydrocortison/m^2 Körperoberfläche pro Tag betragen. Um den endogenen circadianen Rhythmus des Cortisols nachzuahmen, empfehlen Prader et al. (110) eine Gabe von 2/3 der Dosis am Morgen und 1/3 am Abend, während wir in unserer Arbeitsgruppe 50 % der Dosis am morgen, 25 % mittags und 25 % abends geben (Schnakenburg et al. (117), Blunck et al. (110). Newns (93) empfiehlt eine möglichst späte Gabe der Abenddosis von Hydrocortison, um die morgendlichen Spitzenwerte von ACTH und 17-Hydroxyprogesteron niedrig zu halten. Andere Autoren (Smith et al. (126)) versuchten durch Gabe des längerwirkenden Dexamethasons am Abend den morgendlichen ACTH-Peak zu senken.

Da eine überhöhte Glucocorticoidgabe schwerwiegende Nebenwirkungen auf Stoffwechsel und Wachstum zeigt, bedarf es einer regelmäßigen Dokumentation von Körperwachstum und Knochenalter. Laut Brook (9) soll eine Dosis von 25 mg Hydrocortison/m^2/d noch ein normales Körperwachstum ermöglichen. Man nahm an, daß die längerwirkenden Glucocorticoide eine stärkere Wachstumshemmung hervorrufen, was jedoch Newns (93) nicht bestätigen konnte. Eine zu niedrige Dosis des Glucocorticoids

läßt sich klinisch an beschleunigtem Wachstum mit vorgerücktem Knochenalter, stark erhöhten 17-Ketosteroiden und Pregnantriol im Urin, sowie einem Anstieg von ACTH und 17-Hydroxyprogesteron im Plasma erkennen. Wählt man aber die Dosis zu hoch, so zeigt sich noch lange vor dem Auftreten von Cushingsymptomen ein verlangsamtes Wachstum mit zurückgebliebenem Knochenalter und supprimiertem Pregnantriol im Urin. Man strebt laborchemisch eine Normalisierung der 17-Ketosteriodausscheidung und an der oberen Normgrenze liegende Pregnantriolwerte an. Eine Therapiekontrolle wird auch noch anhand des 17-Hydroxyprogesterons, des Androstendions und Testosterons im Plasma durchgeführt. Unsere Gruppe spricht von guter Einstellung bei 17-Hydroxyprogesteronwerten bis 400 ng/ml und Pregnantriolwerten bei Kindern (3 - 12 J.) von 200 - 1200 /ug/d. Schnakenburg et al. (117) empfehlen eine regelmäßige Vorstellung im 1. Lebenshalbjahr alle 2 Wochen, bis zum 2. Lebensjahr alle 2 Monate; schließlich bei normaler Stoffwechsellage nur noch jedes halbe Jahr.

Der Therapieerfolg zeigt sich am Erreichen einer normalen Erwachsenengröße, eines normalen Pubertätsalters mit Verhinderung der Virilisierung bei Mädchen. So liegt laut Klingensmith et al. (55) bei Mädchen bei einem Therapiebeginn vor dem 6. Lebensjahr die Menarche im Alter von ca. 13,8 Jahren und die Fertilitätsrate bei Therapiebeginn vor dem 20. Lebensjahr bei 64 %. Die Fertilität männlicher Patienten scheint teilweise beim unbehandelten Patienten mit einfach virilisierendem AGS gegeben zu sein (Urban et al. (132)). Unbeeinflußt bleiben die Mißbildungen des äußeren Genitale bei Mädchen, welches im frühen Kindheitsalter einer chirurgischen Korrektur bedarf. In Streßsituationen wie z. B. Infektionen und Operationen muß die Glucocorticoiddosis aufgrund des erhöhten Cortisolbedarfs kurzfristig auf das 2 - 5fache erhöht werden.

Während einer Salzverlustkrise bedarf es häufig intensivmedizinischer Maßnahmen mit Kochsalz und Flüssigkeitszufuhr zum Ausgleich der hypotonen Dehydratation und einer zusätzlichen Gabe eines Mineralocorticoids. Als Dauertherapie benötigen die Kinder während des Säuglingsalters zusätzlich zur Nahrung bis 2 g Natriumchlorid/die und 25 - 100 /ug Fludrocortison (93). Später sollte die Einstellung so gut sein, daß keine NaCl-Zufuhr nötig ist.

Rösler et al. (112) zeigten einen Zusammenhang zwischen Natriumhaushalt, Plasma-Renin-Aktivität (PRA) und ACTH-Werten beim adrenogenitalen Syndrom. Der latente Salzverlust führt über erhöhte PRA-Werte zu einer gesteigerten ACTH-Sekretion. Eine Langzeittherapie normalisiert jedoch PRA und ACTH und hilft Glucocorticoide einzusparen. Hughes et al. (41) wiesen eine Normalisierung von 17-Hydroxyprogesteron und der Plasma-Renin-Aktivität bei gleichbleibender Glucocorticoiddosis durch zusätzliche Gabe von Mineralocorticoiden nach. Jansen et al. (48) zeigten in einer Studie, daß Mineralocorticoide in der Langzeittherapie die PRA-Werte normalisierten, Pregnantriol im Urin konstant hielten, die Erniedrigung der Glucocorticoiddosis ermöglichten und das lineare Wachstum beschleunigten. Nach neuesten Erkenntnissen empfiehlt sich demnach eine Dauertherapie mit Mineralocorticoiden.

2. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die Überwachung der Therapie des Adrenogenitalen Syndroms erfolgt anhand des Pregnantriols, Pregnantriolons und der 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Sammelurin und seit neuestem mit der Messung des 17-Hydroxyprogesterons im Plasma.
Verschiedene Forschergruppen haben versucht, durch die Bestimmung der 24-Stunden-Profile einzelner Steroidhormone die therapeutische Einstellung und die Kontrolle der Therapie zu verbessern. Am brauchbarsten erwies sich hierbei das 17-Hydroxyprogesteron. Nieschlag zeigte (94), daß eine Änderung der Tagesfraktionen des Hydrocortisons das 24-Stunden-Tagesprofil des 17-OHP deutlich normalisieren konnte und stimmte damit den Ergebnissen von Petrykowsky et al. zu (104). Andere Untersucher fanden (4, 17, 21, 46), daß die circadiane Bestimmung des 17-OHP unpraktikabel ist und für die Therapiekontrolle keine Vorteile bringt.
Ziel der vorliegenden Arbeit soll sein, durch die gleichzeitige Bestimmung von Plasma-Progesteron, 11-Desoxycorticosteron, Corticosteron, Aldosteron, 17-Hydroxyprogesteron, 11-Desoxycortisol, Cortisol und Cortison über 24 Stunden einerseits bei Kindern mit einfach virilisierendem AGS und bei Kindern mit AGS und Salzverlustsyndrom einen möglichen circadianen Rhythmus der genannten Steroide aufzuzeigen, sowie andererseits die Auswirkungen der Substitutionstherapie auf den circadianen Rhythmus zu zeigen. Durch die zusätzliche Bestimmung von ACTH soll die durch die Therapie erfolgte Suppression des Hypophysenvorderlappens gezeigt werden. Zudem sollen die circadianen Rhythmen der Kinder mit AGS mit denen eines Normalkollektivs gleichaltriger Kinder verglichen werden.

Es soll weiterhin die Frage untersucht werden, ob die Bestimmung von mehreren Steroiden im Plasma über 24 Stunden eine Möglichkeit bietet, die Qualität der Therapieüberwachung zu erhöhen und Folgen der Therapie auf den Regelkreis der Steroidproduktion differenzierter und genauer betrachten zu können, und damit eine Methode zur empfindlicheren therapeutischen Einstellung darstellt.

Eine weitgehende Normalisierung des Regelkreises mit der Vermeidung einer dauernden oder zeitweisen Überstimulation der Nebennierenrinde scheint schon deshalb erstrebenswert, weil sich in letzter Zeit Berichte über AGS-Patienten häufen, welche einen Nebennierenrindentumor entwickelt haben. Für die Entwicklung eines Nebennierenrindentumors wird eine dauernde Überstimulation der Nebennierenrinde verantwortlich gemacht (16, 30, 98).

B MATERIAL UND METHODEN

1. Material

Bei 11 Patienten (3 Knaben, 8 Mädchen) mit kongenitalem adrenogenitalem Syndrom bei 21-Hydroxylasemangel im Alter zwischen 5 und 17,5 Jahren wurden zu definierten Zeiten innerhalb von 24 Stunden Blutentnahmen durchgeführt.
Die Einzeldaten der Patienten können der klinischen Tabelle entnommen werden (Tabelle 1).
Die Blutentnahmen erfolgten aus einer peripheren Vene über einen liegenden Abbocath um 8 Uhr, 12 Uhr, 18 Uhr, 24 Uhr und 8 Uhr am darauffolgenden Tag. Die Patienten wurden schon am Abend vor der Untersuchung stationär aufgenommen. Zwischen den Abnahmen wurde der Abbocath mit einer Infusionslösung aus Glucose 5 % offengehalten.
Das in EDTA-Röhrchen abgenommene Blut (0,5 - 1 ml) wurde sofort zentrifugiert, das abpipettierte Plasma bei -20 ^{o}C bis zur Weiterverarbeitung tiefgefroren. Schließlich wurden in derselben Plasmaprobe gleichzeitig Progesteron (P), 17-Hydroxyprogesteron (17OHP), Aldosteron (ALDO), 11-Desoxycorticosteron (DOC), 11-Deoxycortisol (S), Corticosteron (B), Cortisol (F) und Cortison (E) bestimmt, also alle wichtigen Gluco- und Mineralocorticoide und Progestine. Ebenso wurde im Endokrinologischen Labor in der Medizinischen Klinik Ziemsenstraße von Dr. O.A. Müller mittels Radioimmunoassay das ACTH bestimmt. Parallel sammelte man den 24-Stunden-Urin in 4 Portionen (von 8 Uhr - 12 Uhr, 12 Uhr - 18 Uhr, 18 Uhr - 24 Uhr und 24 Uhr - 8 Uhr), um die Pregnantriolausscheidung quantitativ zu bestimmen.
Die Patienten, welche seit früher Kindheit in unserer Klinik betreut werden und deren Therapie in regelmäßigen Abständen überwacht wird, wurden zur besseren therapeutischen Einstellung kurzfristig stationär aufgenommen.
Während ihres stationären Aufenthaltes konnten sie sich normal körperlich bewegen und erhielten normokalorische Kost. Der Natrium- und Kaliumgehalt der Nahrung entsprach dem Bedarf eines altersentsprechenden, gesunden Kindes.

Die Medikamente wurden den Kindern in Form von Tabletten um 9 Uhr, 13 Uhr und 21 Uhr verabreicht, also jeweils nach der Blutentnahme.
Es handelt sich um 8 Patienten (3 Knaben, 5 Mädchen) mit einem AGS mit Salzverlustsyndrom (AGS-SVS) und 3 Patienten (3 Mädchen) mit einfach virilisierendem AGS.
Die Glucocorticoidtherapie erfolgte bei den Patienten mit AGS-SVS entweder mit Hydrocortison oder mit Prednison (Decortin ^{R}), beim einfach virilisierenden AGS lediglich mit Hydrocortison. Wir haben deshalb drei Gruppen gebildet. Die Gruppen I und II (AGS-SVS) umfassen je 4 Patienten, wobei Gruppe 1 mit Prednison und Fludrocortison (Astonin H ^{R}), Gruppe II mit Hydrocortison und Fludrocortison behandelt wurden. Gruppe III (AGS) erhielt als Substitutionstherapie nur Hydrocortison. Die Dosisverteilung der einzelnen Patienten kann der Tabelle (Tab. Nr. 1) entnommen werden.

Als Vergleichsgruppe dienten uns 9 Kinder (9 Knaben) im Alter von 7 - 11 Jahren, welche mit der Verdachtsdiagnose konstitutionelle Entwicklungsverzögerung stationär aufgenommen wurden. Um spontane nächtliche Wachstumshormonausschüttungen bei ihnen messen zu können, wurde ihnen zu definierten Zeiten über einen liegenden Abbocath aus einer peripheren Vene Blut entnommen.
Aus dem übriggebliebenen Restplasma haben wir dann zu folgenden Zeiten, nämlich 16 Uhr, 20 Uhr, 24 Uhr, 4 Uhr, 8 Uhr, 12 Uhr, 16 Uhr, wie schon beschrieben, die gleichen Steroide (Progesteron, 17-Hydroxyprogesteron, 11-Deoxycortisol, 11-Deoxycorticosteron, Corticosteron, Cortisol und Cortison) bestimmt.
Das einwandfreie Funktionieren der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse wurde bei diesen Kindern vorher durch einen Synacthen-Kurztest überprüft.
Die Eltern der Patienten mit AGS und der Kinder des Normalkollektivs gaben ihre Zustimmung zu der Untersuchung.
Ferner wurde die Studie durch die ethische Kommission unserer Klinik gebilligt.

Tabelle 1: Klinische Daten der Patienten

Gruppe	Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Körperlänge (cm)	Gewicht (kg)	Therapie (mg)	Glucocorticoiddosis (mg/m²/d)	Reifestadien nach Tanner	Pregnantriol im 24-Std.-Urin (µg/d)
I	1	♀	17,5	165	69	5- 2.5-2.5 0.05-0-0.05	6,5	C V, M V, P VI	1050
AGS-SVS	2	♂	12,5	162	59	5-1.25-1.25 0.05-0-0.05	5,3	CII, P IV, Testes 12ml bds.	3625
Decortin Astonin H	3	♂	11	164	49	5 -2.5- 5 0.05-0-0.05	9,3	CIII, PIV Testes 6ml bds.	6060
	4	♀	17,5	158	52	10- 5- 5 0.1-0-0-05	15,2	C V, PV	5730
II	5	♀	11,5	135	34	10-2.5-2.5 0.025-0-0-025	14,9	C I, M I, P I	222
AGS-SVS	6	♀	7,5	118	19	5 -2.5-2.5 0.05-0-0.025	13,5	C I, M I, P I	2477
Hydrocortison, Astonin H	7	♀	14	135	35	10- 0 -5 0.05-0.0.05	14,7	C I, M II, P III	62,5
	8	♂	5	112	21	5 - 0 - 5 0.025-0-0	13,3	C I, P III Testes 1 ml bds.	5720
III	9	♀	11,5	145	36	10 - 5 - 5	18,5	CIII, MIII, PIV	1780
AGS	10	♀	8,5	140	38	15-10-10	32,7	C I, MII, PIV	557
Hydrocortison	11	♀	6	124	23	5 - 2.5- 5	13,3	C I, M I, P I	1355

2. Methoden

2.1. Methode der simultanen Multisteroidanalyse

Die simultane Multisteroidanalyse wurde im Endokrinologischen Forschungslabor der Universitätskinderklinik durchgeführt. Die Methode wurde an anderer Stelle schon ausführlich beschrieben (Sippell et al. 123, 124), Golder und Sippell (25)). In Kürze beschrieben sieht sie folgendermaßen aus: nach Zugabe von einer definierten Menge radioaktiven Tracers für jedes der zu bestimmenden Steroide zu 100 - 250 µl Plasma wird mit Dichlormethan extrahiert. Anschließend werden die Steroide über eine mechanisierte Sephadex LH 20-Säulenchromatographie aufgetrennt. Jede isolierte Steroidfraktion wird dann mit einem Radioimmunoassay quantifiziert.

2.2. Methode der ACTH-Bestimmung im Plasma

Die ACTH-Bestimmung wurde bei einigen unserer Patienten im Endokrinologischen Labor von Herrn Priv. Doz. Dr. O.A. Müller in der Medizinischen Klinik Innenstadt durchgeführt und an anderer Stelle ebenfalls schon beschrieben (Müller O.A. et al. (84)).

2.3. Methode der Pregnantriol-Bestimmung im Urin

Das Pregnantriol wurde kapillargaschromatographisch im Endokrinologischen Labor der Universitätskinderklinik gemessen (Knorr et al. (57)). Es diente uns als bewährter Parameter zur Kontrolle der Therapie. Die bei den jeweiligen Patienten gemessenen Pregnantriolwerte im 24-Stunden-Urin können der Tabelle (Tab. Nr. 1) entnommen werden. Pregnantriolwerte von mehr als 1200 µg/d werden für 3 - 12jährige Kinder, von mehr als 2000 µg/d für 13 - 15jährige Kinder als erhöht betrachtet (57).

3. Rechnerische und statistische Auswertung der Meßergebnisse

Die rechnerische Auswertung der Standardkurven erfolgte mittels eines Computerprogramms (im Labor der Universitätskinderklinik) an einem Digital pDp 11/10-Computer.

Aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs werden Medianwert und Range zur graphischen Darstellung verwendet. Die Hormonkonzentrationen werden in ng/ml angegeben.

Die statistische Analyse erfaßt folgende Schritte (113):

1. Ermittlung von arithmetischem Mittelwert (x), Standardabweichung (SD), Varianz, Variationskoeffizient, Standardfehler des Mittelwertes (SEM) und Prüfen auf Normalverteilung anhand des sog. R/SD Quotienten der einzelnen Proben.

2. Prüfen der zu vergleichenden Stichprobe auf Varianzengleichheit (F-Test).

3. Prüfung der Differenz der Mittelwerte von unverbundenen nichtparametrischen Stichproben mit Hilfe der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis in Verbindung mit dem Dunn-Test zur Ermittlung der linearen Kontraste (verschiedene Patientengruppen zur gleichen Tageszeit).

4. Prüfung der Differenzen zwischen den Mittelwerten zweier zu vergleichender Stichproben mit dem parametrischen Student-t-Test.

5. Prüfung der Differenzen der Mittelwerte von mehr als zwei verbundenen Stichproben mit der Rangvarianzanalyse nach Friedman in Ergänzung mit dem Wilcoxon-Wilcox-Test zum multiplen Vergleich paariger Stichproben.
(Vergleich der Konzentrationen zu verschiedenen Zeiten innerhalb einer Gruppe)

6. Prüfen der Korrelation zwischen verschiedenen Parametern durch lineare Regressionsanalyse.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde immer zweiseitig geprüft.

C ERGEBNISSE

1. Steroide im 17-Desoxy-Biosyntheseweg

1.1. Progesteron (P)
(Tab. 2, Abb. 2, 3)

In Gruppe I findet man die höchsten mittleren P-Spiegel jeweils um 8 Uhr morgens, anschließend fallen die P-Konzentrationen ab, wobei um 24 Uhr der tiefste Wert erreicht wird. Lediglich der Abfall zwischen 8 Uhr und 24 Uhr, sowie der erneute Anstieg am nächsten Morgen um 8 Uhr ist statistisch signifikant ($2p < 0.05$).
Betrachtet man die individuellen Verläufe der Patienten in Gruppe I, so findet sich ein sehr ähnliches Bild.

In der Gruppe II kann man keinen übereinstimmenden Tagesrhythmus in den P-Werten der 4 Patienten erkennen. Der Streubereich der Einzelwerte ist sehr groß, so zeigt Patient 8 um ca. 10-fach höhere P-Werte zu allen Abnahmezeiten, als die übrigen drei Patienten. Der mittlere P-Spiegel um 24 Uhr liegt am tiefsten, es ergibt sich aber statistisch nur ein signifikanter Unterschied im Vergleich mit dem 8 Uhr-Wert bei der Abnahme am nächsten Morgen ($2p < 0.05$).

Die P-Konzentrationen der Patienten in Gruppe III sind ebenfalls sehr heterogen, es läßt sich kein circadianer Rhythmus erkennen. Zwischen den einzelnen Abnahmezeiten läßt sich kein statistisch signifikanter Unterschied finden.

Der Vergleich der P-Spiegel der 3 Gruppen zur jeweiligen Abnahmezeit ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Vergleicht man die P-Konzentrationen der 3 Gruppen mit denen des Normalkollektivs, so fällt auf den ersten Blick auf (Abb. 3), daß einige P-Werte der Patienten im Normalbereich liegen.
Um 8 Uhr liegen die P-Werte aller 3 Gruppen signifikant höher ($2p < 0.01$) als die des Normalkollektivs, während um 12 Uhr nur die Gruppen I ($2p < 0.001$) und III ($2p < 0.001$) signifikant höhere Spiegel haben. Um 24 Uhr ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 2:

Plasmakonzentrationen von Progesteron (ng/ml)

	Patient	8 Uhr	12 Uhr	18 Uhr	24 Uhr	8 Uhr
Gruppe I	1	5.26	3.12	4.31	3.33	6.06
AGS-SVS	2	13.9	1.72	1.95	1.32	41.6
Decortin	3	4.41	6.07	1.36	0.46	2.06
Astonin H	4	6.53	1.35	0.49	0.27	2.61
	Median	5.89	2.42	1.66	0.89	4.34
	$\bar{x}$	7.53	3.07	2.03	1.35	13.1
	sem	2.17	1.07	0.82	0.7	9.55
Gruppe II	5	1.68	0.03	0.59	0.07	1.32
AGS-SVS	6	0.25	0.09	0.04	0.36	0.52
Hydrocorti-	7	0.77	1.06	0.67	0.21	3.41
son	8	50.2	8.94	31.8	3.69	59.6
Astonin H						
	Median	2.23	0.58	0.63	0.28	2.37
	$\bar{x}$	13.2	2.53	8.28	1.08	16.2
	sem	12.2	2.15	7.84	0.87	14.5
Gruppe III	9	0.77	0.72	0.13	0.02	5.86
AGS	10	2.04	3.86	2.22	3.21	10.7
Hydrocorti-	11	8.44	9.21	15.8	3.88	16.8
son						
	Median	2.04	3.86	2.22	3.21	10.7
	$\bar{x}$	3.75	4.59	6.05	2.37	11.1
	sem	2.37	2.48	4.91	1.19	3.17

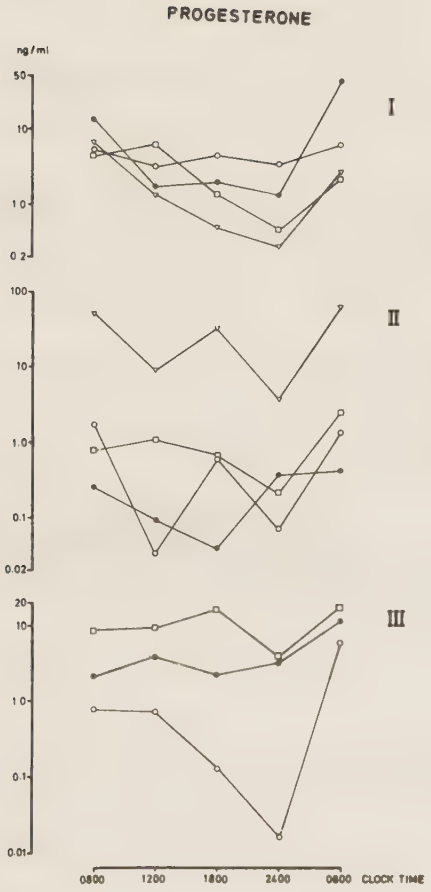

Abb. 2: 24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von Progesteron der einzelnen Patienten in den Gruppen I, II, III

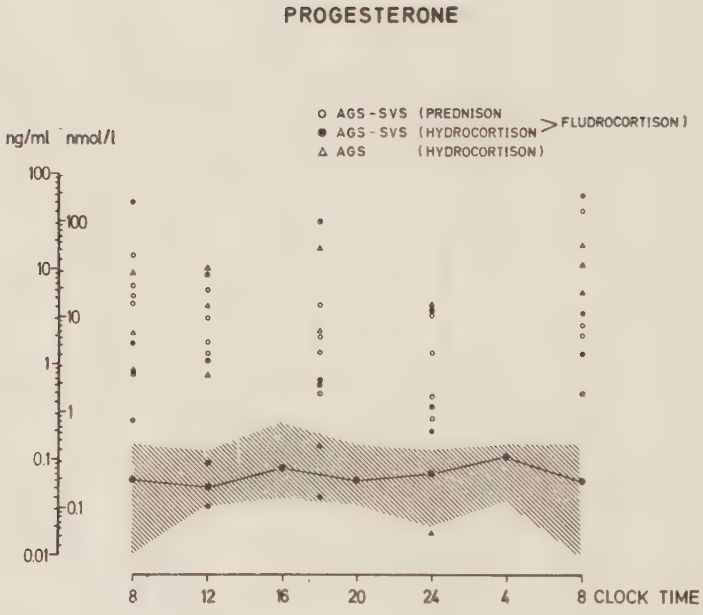

Abb. 3: Vergleich der Plasmakonzentrationen von Progesteron zwischen Normalkollektiv und AGS-Patienten

Schraffierter Bereich: Streubereich des Normalkollektivs, die geschlossenen großen Kreise stellen den Mittelwert ($\bar{x}$) zu der jeweiligen Uhrzeit dar

1.2. 11-Desoxycorticosteron (DOC)
(Tab. 3, Abb. 4, 5)

In der Gruppe I werden die höchsten DOC-Werte jeweils um 8 Uhr gemessen. Bei der Abnahme um 12 Uhr fallen die DOC-Spiegel ab, bei 2 Patienten (1, 2) steigen sie bis 24 Uhr wieder an, während sie bei den Patienten 3 und 4 weiter bis 24 Uhr abfallen. Statistisch können keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Abnahmezeiten festgestellt werden.

In der Gruppe II verhalten sich die DOC-Spiegel der einzelnen Patienten über den Abnahmezeitraum unterschiedlich. Wie zu erwarten, können auch statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tageszeiten festgestellt werden.

Auch in der Gruppe III streuen die Einzelwerte sehr stark. Auffallend ist, daß die DOC-Werte um 8 Uhr eine geringere Streuung zeigen, als zu den anderen Abnahmezeiten, und daß ein leichter Anstieg der DOC-Spiegel um 12 Uhr zu erkennen ist. Statistisch ergeben sich aber auch keine signifikanten Unterschiede.

Vergleicht man jetzt die 3 Gruppen zu den einzelnen Tageszeiten miteinander, so findet man lediglich einen statistisch signifikanten niedrigeren DOC-Wert um 8 Uhr (Versuchsbeginn) in der Gruppe III im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen ($2p < 0.05$).

Der Vergleich der DOC-Konzentrationen der 3 Gruppen mit denen des Normalkollektivs zeigt, daß fast alle DOC-Werte der Patienten im Normalbereich liegen, einige sogar höher sind. Statistisch findet sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 3:

Plasmakonzentrationen von 11-Desoxycorticosteron (ng/ml)

	Patient	8 Uhr	12 Uhr	18 Uhr	24 Uhr	8 Uhr
Gruppe I	1	0.429	0.027	0.027	0.102	0.491
AGS-SVS	2	0.139	0.027	0.049	0.295	0.259
Decortin	3	0.447	0.128	0.053	0.027	0.027
Astonin H	4	0.188	0.127	0.112	0.028	0.107
	Median	0.31	0.08	0.05	0.065	0.183
	$\bar{x}$	0.30	0.077	0.06	0.113	0.22
	sem	0.08	0.03	0.018	0.063	0.102
Gruppe II	5	0.061	0.574	0.027	0.027	0.157
AGS-SVS	6	0.027	0.027	0.027	0.027	0.027
Hydrocortison	7	0.21	0.03	0.054	0.094	0.07
Astonin H	8	0.482	0.568	0.876	0.37	0.585
	Median	0.14	0.30	0.04	0.06	0.11
	$\bar{x}$	0.195	0.30	0.246	0.13	0.21
	sem	0.104	0.16	0.21	0.08	0.128
Gruppe III	9	0.063	0.544	0.027	0.144	0.584
AGS	10	0.077	0.128	0.131	0.124	0.305
Hydrocortison	11	0.133	0.249	0.449	0.038	0.36
	Median	0.077	0.249	0.131	0.124	0.36
	$\bar{x}$	0.091	0.307	0.202	0.102	0.416
	sem	0.021	0.124	0.127	0.032	0.085

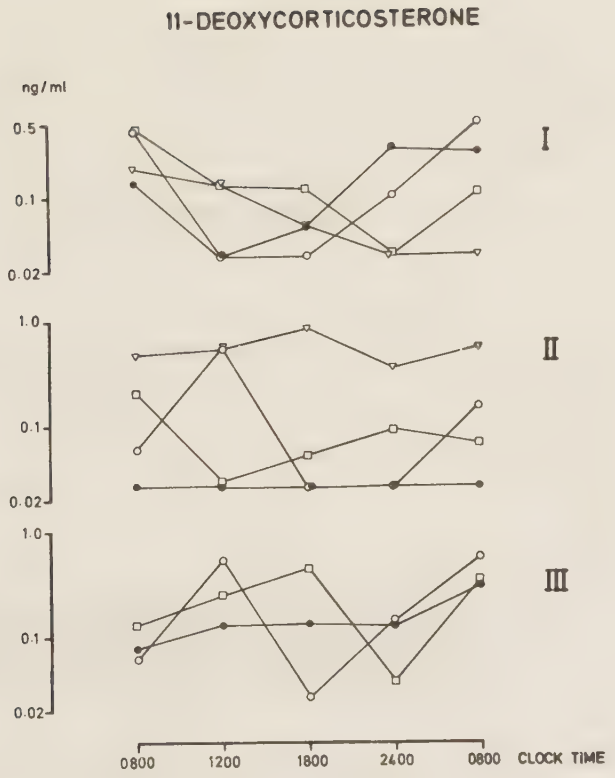

Abb. 4: 24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von 11-Deoxycorticosteron der einzelnen Patienten in den Gruppen I, II, III

I : AGS-SVS (Therapie: Decortin, Astonin H)
II : AGS-SVS (Therapie: Hydrocortison, Astonin H)
III: AGS (Therapie: Hydrocortison)

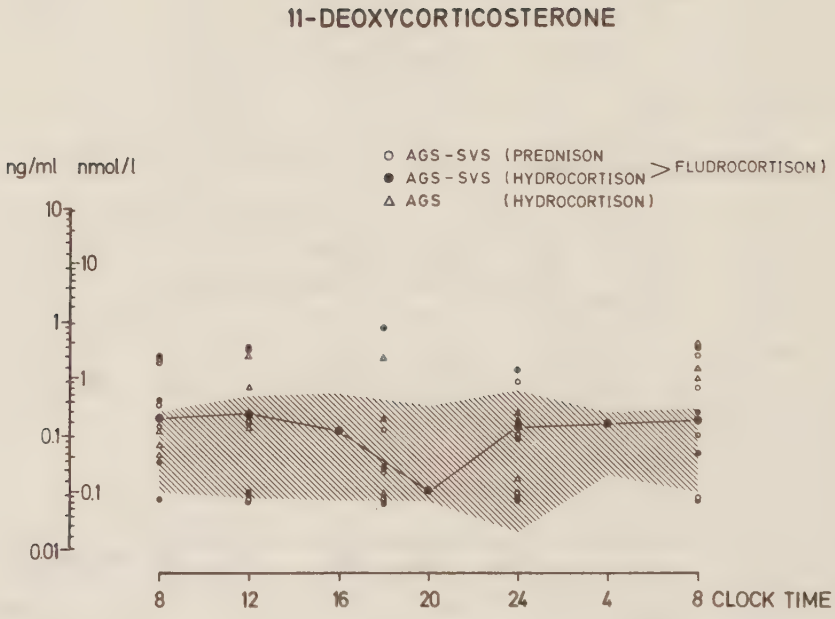

Abb. 5: Vergleich der Plasmakonzentrationen von DOC zwischen Normalkollektiv und AGS-Patienten

Schraffierter Bereich: Streubereich des Normalkollektivs

1.3. Corticosteron (B)
(Tab. 4, Abb. 6, 7)

In der Gruppe I findet man die höchsten mittleren B-Konzentrationen um 8 Uhr. Im weiteren Tagesverlauf fallen die Plasmakonzentrationen von B konstant ab, um 18 und 24 Uhr werden die niedrigsten Werte gemessen, um 8 Uhr am nächsten Morgen werden in etwa die Vortageswerte erreicht. Der Verlauf der B-Spiegel der vier Patienten ist sehr einheitlich.
Statistisch ergeben sich signifikant höhere B-Spiegel um 8 Uhr als um 18 Uhr ($2p < 0.05$) und 24 Uhr ($2p < 0.05$).

Im Gegensatz zur Gruppe I werden in der Gruppe II keine einheitlichen tageszeitlichen Verläufe der B-Konzentrationen beobachtet. Die höchsten Werte werden aber auch um 8 Uhr gemessen, die niedrigsten um 24 Uhr. Statistisch ergeben sich zwischen den verschiedenen Abnahmezeiten keine signifikanten Unterschiede.

In der Gruppe III verhalten sich die Patienten insgesamt unterschiedlich. Die höchsten mittleren B-Werte werden aber wie in den beiden anderen Gruppen um 8 Uhr gemessen, um 24 Uhr wird der niedrigste mittlere B-Spiegel erreicht. Statistisch bestehen jedoch keine signifikanten Differenzen.

Der Vergleich der 3 Gruppen miteinander zu den jeweiligen Abnahmezeiten ergibt keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Vergleicht man die drei Gruppen mit dem Normalkollektiv, so fällt auf, daß fast der Großteil der B-Konzentrationen der Patienten aller drei Gruppen zu den verschiedenen Tageszeiten im Streubereich des Normalkollektivs zu liegen kommt. Statistisch ergeben sich zu den gemeinsamen Abnahmezeiten (8 Uhr, 12 Uhr und 24 Uhr) wie zu erwarten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4:

Plasmakonzentrationen von Corticosteron (ng/ml)

	Patient	8 Uhr	12 Uhr	18 Uhr	24 Uhr	8 Uhr
Gruppe I	1	12.8	3.36	1.81	1.76	10.1
AGS-SVS	2	5.65	0.33	0.38	1.11	6.18
Decortin	3	3.15	3.49	0.28	0.42	0.96
Astonin H	4	7.31	1.79	1.29	0.61	4.65
	Median	6.48	2.57	0.83	0.86	5.41
	$\bar{x}$	7.23	2.24	0.94	0.98	5.47
	sem	2.05	0.75	0.37	0.30	1.89
Gruppe II	5	1.61	1.21	0.87	0.93	1.89
AGS-SVS	6	0.27	0.38	0.16	0.44	0.39
Hydrocortison	7	1.48	0.49	0.91	0.28	1.25
Astonin H	8	11.1	2.08	4.23	0.89	21.3
	Median	1.54	0.85	0.89	0.67	1.57
	$\bar{x}$	3.62	1.04	1.54	0.64	6.21
	sem	2.51	0.39	0.91	0.16	5.04
Gruppe III	9	4.26	3.51	0.92	1.42	6.83
AGS	10	0.40	0.44	0.50	0.53	4.05
Hydrocortison	11	2.76	2.83	3.37	1.75	5.02
	Median	2.76	2.83	0.92	1,42	5.02
	$\bar{x}$	2.47	2.26	1.60	1.23	5.30
	sem	1.12	0.93	0.89	0.36	0.82

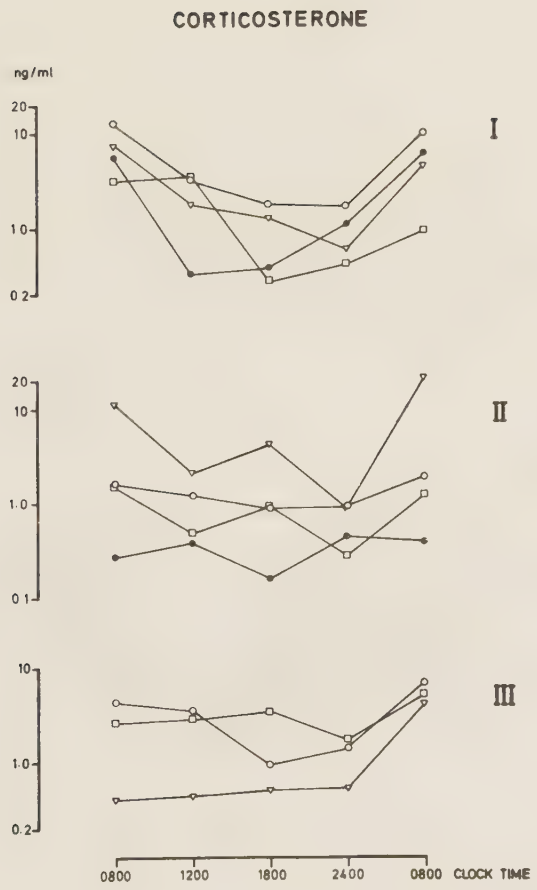

Abb. 6: 24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von Corticosteron der einzelnen Patienten in den Gruppen I, II, III

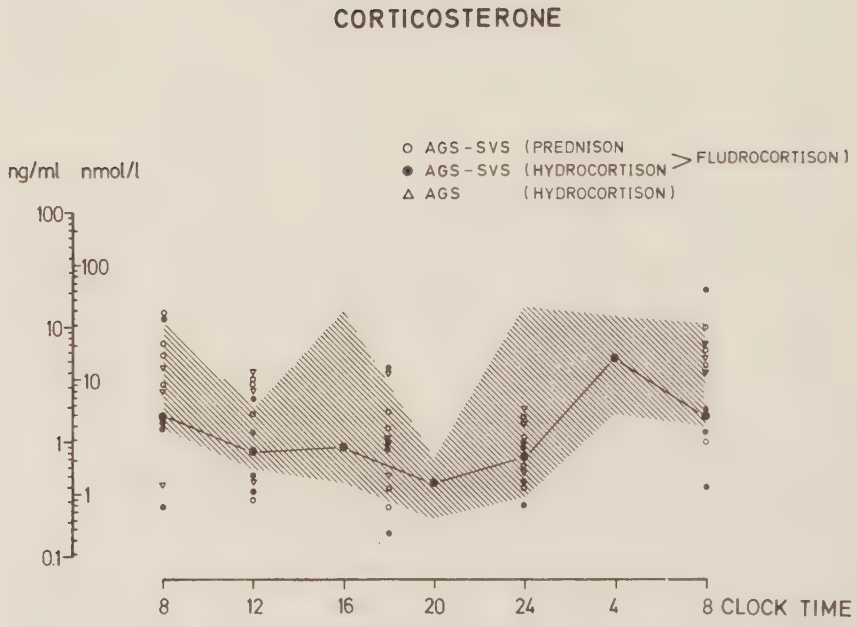

Abb. 7: Vergleich der Plasmakonzentrationen von B zwischen Normalkollektiv und AGS-Patienten

Schraffierter Bereich: Streubereich des Normalkollektivs

1.4. Aldosteron (ALDO)
(Tab. 5, Abb. 8)

Die Plasma-Aldosteron-Konzentrationen in der Gruppe I zeigen keinen einheitlichen tageszeitlichen Verlauf.
Patient 1 zeigt einen deutlichen Anstieg um 12 Uhr mit einem starken Abfall um 18 Uhr und 24 Uhr, sowie wiederum einen Anstieg um 8 Uhr. Bei Patient 2 und 3 bleibt die ALDO-Konzentration über den Tag konstant, mit einem geringen Anstieg um 12 Uhr. Patient 4 zeigt einen sinusförmigen Verlauf mit Minima um 12 und 24 Uhr und Maxima um 8, 18 und 8 Uhr. Statistisch ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zu den Abnahmezeiten.

Die Gruppe II zeigt mehr oder weniger gleichbleibende Aldosteron-Konzentrationen über den Tag hinweg, wobei zu bemerken ist, daß die Plasmakonzentrationen von Patient 6 und 7 in den unteren Empfindlichkeitsbereich unserer Meßmethode zu liegen kamen. Statistisch sind auch hier keine Unterschiede zu finden.

Auch in der Gruppe III findet man das gleiche Ergebnis. Die einzelnen Patienten verhalten sich mit ihren Aldosteron-Spiegeln nicht einheitlich. Auch hier sind statistisch keine Unterschiede nachzuweisen.

Der Vergleich der 3 Gruppen zu den jeweiligen Abnahmezeiten zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Ein Vergleich der Aldosteron-Konzentrationen der 3 Gruppen mit dem Normalkollektiv entfällt, da die Plasmaaldosteron-Konzentrationen des Normalkollektivs nicht meßbar waren, da sie im unteren Empfindlichkeitsbereich der Meßmethode lagen.

Tabelle 5:

Plasmakonzentration von Aldosteron (ng/ml)

	Patient	8 Uhr	12 Uhr	18 Uhr	24 Uhr	8 Uhr
Gruppe I	1	0.076	0.513	0.019	0.019	0.073
AGS-SVS	2	0.085	0.119	0.085	0.098	0.138
Decortin	3	0.019	0.028	0.019	0.019	0.019
Astonin H	4	0.191	0.067	0.252	0.076	0.189
	Median	0.080	0.093	0.051	0.048	0.110
	$\bar{x}$	0.093	0.182	0.094	0.053	0.105
	sem	0.036	0.112	0.055	0.020	0.037
Gruppe II	5	0.063	0.094	0.127	0.064	0.076
AGS-SVS	6	0.019	N.D.	N.D.	N.D.	0.019
Hydrocortison	7	0.019	N.D.	N.D.	N.D.	0.019
Astonin H	8	0.309	0.235	0.240	0.211	0.317
	Median	0.040	0.165	0.184	0.138	0.050
	$\bar{x}$	0.103	0.165	0.184	0.138	0.108
	sem	0.070	--	--	--	0.071
Gruppe III	9	0.410	0.105	0.019	0.118	0.216
AGS	10	0.185	0.081	0.267	0.032	0.288
Hydrocortison	11	0.390	0.610	0.395	0.240	0.604
	Median	0.390	0.105	0.267	0.032	0.288
	$\bar{x}$	0.328	0.265	0.227	0.130	0.369
	sem	0.072	0.172	0.11	0.06	0.12

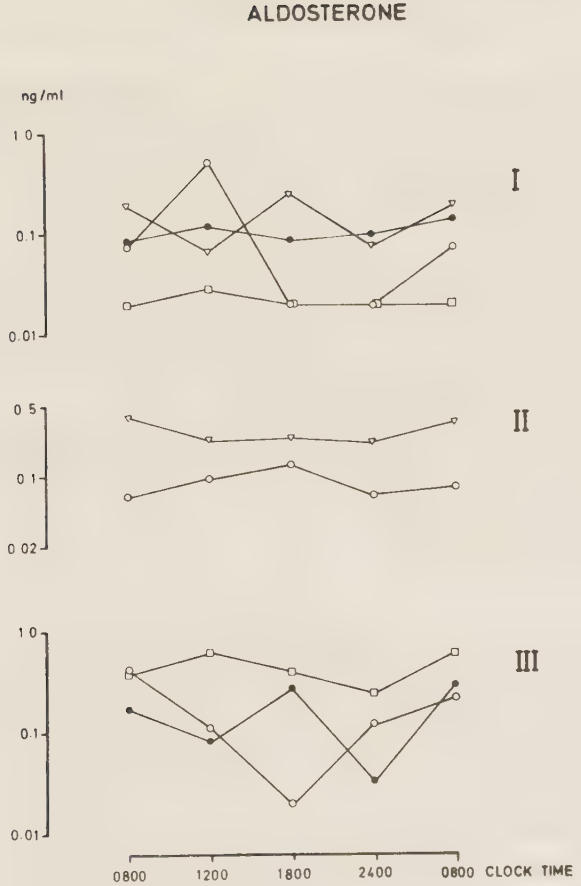

Abb. 8: 24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von Aldosteron der einzelnen Patienten in den Gruppen I, II, III

2. Steroide im 17-Hydroxy-Biosyntheseweg

2.1. 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) (Tab. 6, Abb. 9, 10)

In Gruppe I (AGS mit Salzverlust unter Therapie mit Decortin und Astonin H) beobachten wir die höchsten mittleren 17-OHP-Konzentrationen jeweils um 8 Uhr, anschließend fallen die mittleren 17-OHP-Spiegel ab (12 Uhr, 18 Uhr und 24 Uhr), wobei um 24 Uhr mit 4.11 ± 2.52 ng/ml ($\bar{x} \pm$ sem) der absolut niedrigste Wert erreicht wird. Nach dieser Talsohle um 24 Uhr erfolgt ein Wiederanstieg um 8 Uhr am nächsten Morgen, wo in etwa der gleiche Wert wie am Vortag erreicht wird.
Lediglich der Unterschied zwischen 8 Uhr-Wert und 24 Uhr-Wert ist statistisch signifikant ($2p < 0.05$).
Betrachtet man die individuellen Verläufe der einzelnen Patienten (Abb. 9), fällt auf, daß sich die 17-OHP-Spiegel aller 4 Patienten sehr ähnlich verhalten. Nur bei Patient 2 steigt der 17-OHP-Spiegel um 18 Uhr an, um aber bis 24 Uhr wieder abzufallen.

In Gruppe II (AGS mit Salzverlust unter Therapie mit Hydrocortison und Astonin H) liegen die höchsten mittleren Konzentrationen ebenfalls wie in Gruppe I bei den 8 Uhr-Abnahmen. Im Gegensatz zu Gruppe I steigen jedoch die Konzentrationen um 18 Uhr wieder an, nachdem sie bei der vorherigen Abnahme um 12 Uhr deutlich niedriger als zu Beginn der Untersuchung lagen. Betrachtet man die individuellen Verläufe, so fällt zwar der sehr ähnliche Verlauf bei allen 4 Patienten auf, andererseits muß man aber auf den großen Streubereich der 17-OHP-Konzentrationen aufmerksam machen. So schwanken z. B. die Werte bei der 18 Uhr-Abnahme von 2.47 ng/ml (Pat. 6) bis 254.7 ng/ml (Pat. 8). Vergleicht man die Plasmakonzentrationen zu den verschiedenen Abnahmezeiten miteinander, so lassen sich statistisch keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

In Gruppe III (unkompliziertes AGS unter Hydrocortisontherapie) läßt sich kein circadianer Rhythmus erkennen. Die einzelnen Konzentrationen zu den jeweiligen Abnahmezeiten liegen alle in etwa in der gleichen Größenordnung. Erwartungsgemäß finden sich zwischen den verschiedenen Abnahmezeiten statistisch keine signifikanten Unterschiede.

Vergleicht man jetzt die 3 Gruppen zu den jeweiligen Abnahmezeiten miteinander, so finden sich lediglich um 24 Uhr signifikant niedrigere 17-OHP-Spiegel in Gruppe I im Vergleich mit Gruppe II und III (I : II mit $2p < 0.05$; III mit $2p < 0.005$).

Der Vergleich der 17-OHP-Werte der 3 Gruppen zu den jeweiligen gemeinsamen Abnahmezeiten (um 8 Uhr, 12 Uhr und 24 Uhr) mit den Werten des Normalkollektivs ergibt, daß zu diesen Abnahmezeiten die 17-OHP-Konzentrationen der 3 Gruppen hochsignifikant höher sind als im Normalkollektiv (siehe Tab. 7).
Wie man deutlich sieht (Abb. 10), liegen alle 17-OHP-Werte der Patienten über den jeweiligen höchsten Normalwerten.

Tabelle 7: Ergebnisse der Korrelation von 17-OHP des Normalkollektivs mit den Patientengruppen

	I	II	III
8 Uhr	$2p < 0.002$	$2p < 0.002$	$2p < 0.002$
12 Uhr	$2p < 0.002$	$2p < 0.002$	$2p < 0.002$
24 Uhr	$2p < 0.002$	$2p < 0.001$	$2p < 0.002$

Tabelle 6:

Plasmakonzentrationen von 17-Hydroxyprogesteron (ng/ml)

	Patient	8 Uhr	12 Uhr	18 Uhr	24 Uhr	8 Uhr
Gruppe I	1	51.2	11.9	3.27	1.56	30.0
AGS-SVS	2	91.6	20.3	65.1	11.7	68.3
Decortin	3	90.9	46.9	9.56	1.79	76.2
Astonin H	4	16.9	11.1	3.28	1.39	—
	Median	71.0	16.1	6.42	1.68	68.3
	$\bar{x}$	62.7	22.6	20.3	4.11	58.2
	sem	17.9	8.38	14.9	2.52	14.3
Gruppe II	5	41.7	9.54	42.0	13.8	51.9
Hydrocortison	6	7.21	1.12	2.47	10.9	15.9
Astonin H	7	65.7	12.7	45.3	10.1	77.5
	8	335.5	93.5	254.7	15.9	55.5
	Median	53.7	11.1	43.7	12.4	53.7
	$\bar{x}$	112.5	29.2	86.1	12.7	50.2
	sem	75.3	21.6	57.0	1.34	12.8
Gruppe III	9	41.4	40.1	7.46	5.55	185.0
Hydrocortison	10	9.24	13.2	10.5	18.8	32.6
	11	16.9	33.9	37.8	53.6	50.5
	Median	16.9	33.9	10.5	18.8	50.5
	$\bar{x}$	22.5	29.1	18.6	26.0	89.4
	sem	9.7	8.13	9.65	14.3	48.1

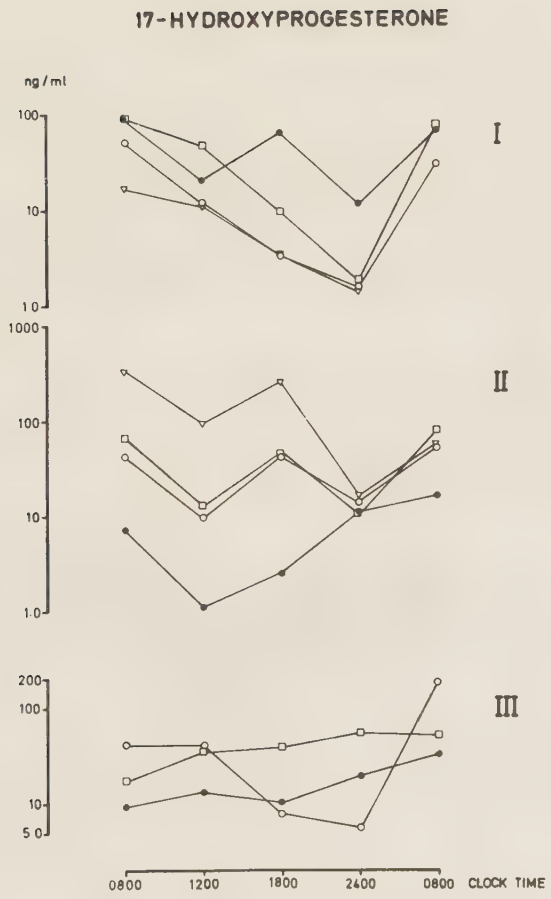

Abb. 9: 24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von 17-Hydroxyprogesteron der einzelnen Patienten in den Gruppen I, II, III

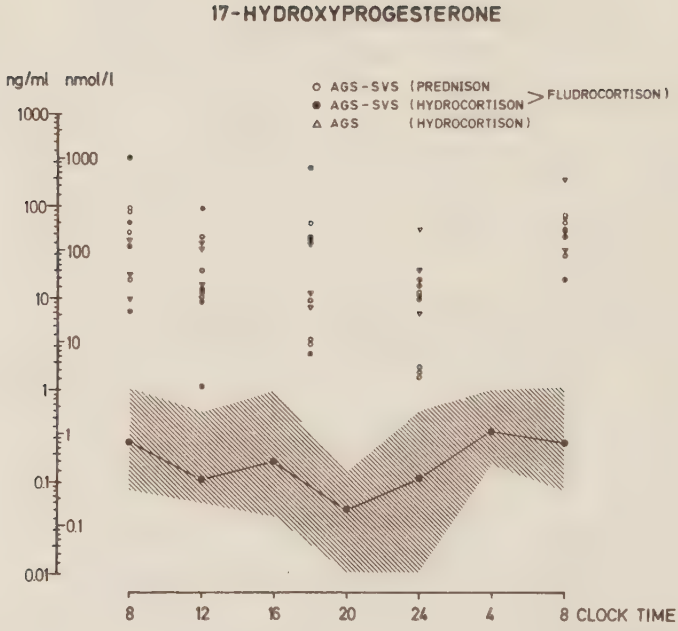

Abb. 10: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 17-Hydroxyprogesteron zwischen Normalkollektiv und den AGS-Patienten

Schraffierter Bereich: Streubereich des Normalkollektivs

2.2. 11-Desoxycortisol (S)
(Tab. 8, Abb. 11, 12)

In der Gruppe I werden die höchsten mittleren Plasmakonzentrationen für 11-Desoxycortisol jeweils um 8 Uhr gemessen. Man beobachtet über den ganzen Tag einen kontinuierlichen Abfall der Werte mit einem deutlichen Minimum um 24 Uhr, der sich zudem durch die geringe Streuung der Einzelwerte auszeichnet. Der mittlere S-Wert um 8 Uhr ist statistisch signifikant höher als um 18 Uhr ($2p < 0.05$) und um 24 Uhr ($2p < 0.01$). Insgesamt verhalten sich die S-Spiegel der 4 Patienten sehr homogen, es läßt sich ein deutlicher tageszeitlicher Zusammenhang erkennen.

Die 11-Desoxycortisolkonzentrationen der Patienten in der Gruppe II zeigen wieder eine große Streubreite. Auffallend ist der Abfall der Plasmakonzentrationen von Patient 5, 7 und 8 um 12 Uhr, gefolgt von einem Wiederanstieg um 18 Uhr, einem Abfall um 24 Uhr und einem erneuten Anstieg um 8 Uhr, also der sinusförmige Verlauf.
Nur Patient 6 zeigt nach seinem tiefsten S-Wert um 12 Uhr einen konstanten Wiederanstieg der S-Spiegel.
Der mittlere S-Spiegel um 24 Uhr liegt statistisch signifikant niedriger als um 8 Uhr am nächsten Morgen ($2p < 0.05$).

Die Patienten der Gruppe III lassen bis auf einen Anstieg des S-Spiegels nach 24 Uhr keine gemeinsamen Verläufe erkennen. Auch statistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tageszeiten.

Beim Vergleich der 3 Gruppen untereinander zur jeweiligen Abnahmezeit findet sich nur ein statistisch signifikant höherer S-Spiegel um 24 Uhr in der Gruppe III im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen ($2p < 0.05$).

Vergleicht man die S-Konzentrationen der 3 Gruppen mit denen des Normalkollektivs, so liegen die S-Werte aller Patienten deutlich über dem Normalbereich, lediglich um 24 Uhr fallen einige S-Werte in den Normalbereich.
Um 8 Uhr sowie um 12 Uhr finden sich statistisch signifikant höhere S-Konzentrationen in allen 3 Gruppen ($2p < 0.05$). Um 24 Uhr sind nur die S-Spiegel der Gruppen II und III statistisch signifikant höher ($2p < 0.001$). Zwischen der Gruppe I und dem Normalkollektiv läßt sich um 24 Uhr kein statistisch signifikanter Unterschied finden.

Tabelle 8:

Plasmakonzentrationen von 11-Desoxycortisol (ng/ml)

	Patient	8 Uhr	12 Uhr	18 Uhr	24 Uhr	8 Uhr
Gruppe I	1	7.18	5.42	2.21	1.43	5.51
AGS-SVS	2	24.1	6.36	5.26	1.92	20.9
Decortin	3	37.0	18.9	1.98	1.34	26.2
Astonin H	4	18.9	7.87	4.79	1.16	14.8
	Median	21.5	7.12	3.50	1.39	17.9
	$\bar{x}$	21.8	9.64	3.56	1.46	16.9
	sem	6.19	3.13	0.85	0.16	4.44
Gruppe II	5	3.06	1.44	2.89	2.11	4.85
AGS-SVS	6	0.38	0.12	0.16	0.52	1.19
Hydrocortison	7	22.4	4.34	11.1	2.09	30.8
Astonin H	8	22.6	6.77	20.7	3.55	39.8
	Median	12.8	2.89	7.0	2.1	17.8
	$\bar{x}$	12.1	3.17	8.7	2.07	19.2
	sem	6.02	1.49	4.62	0.62	9.52
Gruppe III	9	7.72	11.8	4.01	2.98	33.3
AGS	10	0.94	1.46	3.14	2.57	6.59
Hydrocortison	11	14.9	16.9	20.2	19.6	90.0
	Median	7.72	11.9	4.01	2.98	33.3
	$\bar{x}$	7.85	10.1	9.12	8.38	43.3
	sem	4.03	4.55	5.55	5.6	24.6

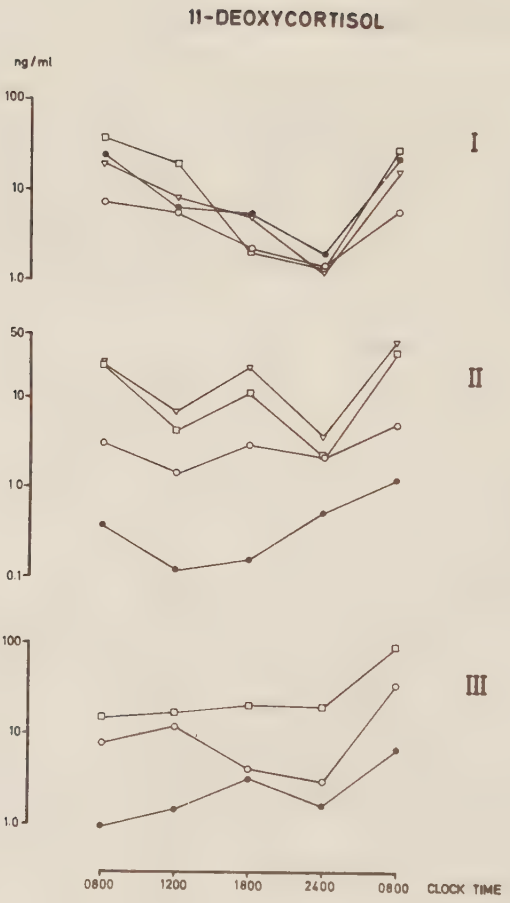

Abb. 11: 24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von 11-Deoxycortisol der einzelnen Patienten in den Gruppen I, II, III

I : AGS-SVS (Therapie: Decortin, Astonin H)
II : AGS-SVS (Therapie: Hydrocortison, Astonin H)
III: AGS (Therapie: Hydrocortison)

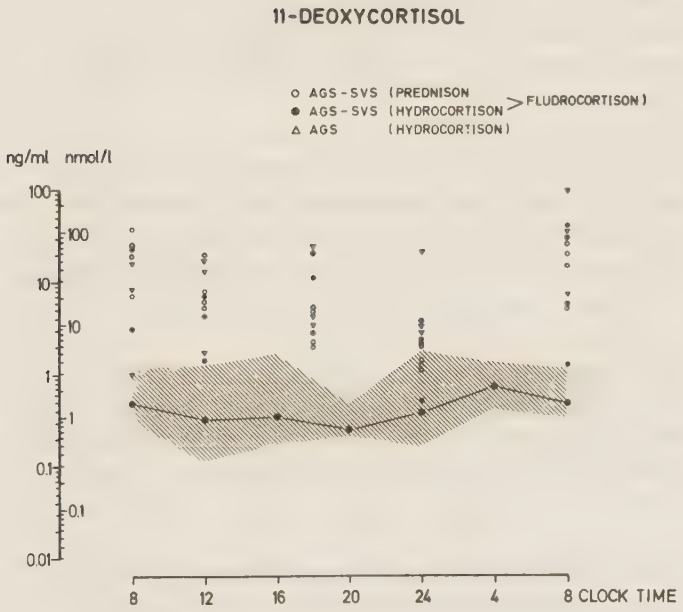

Abb. 12: Vergleich der Plasmakonzentrationen von S zwischen Normalkollektiv und AGS-Patienten

Schraffierter Bereich: Streubereich des Normalkollektivs

2.3. Cortisol (F)
(Tab. 9. Abb. 13, 14)

Die Patienten der Gruppe I zeigen einen sehr homogenen Verlauf in ihren Cortisolkonzentrationen über 24 Stunden. So werden die höchsten Cortisolwerte um 8 Uhr gemessen, anschließend fallen die F-Spiegel ab, die niedrigsten mittleren F-Spiegel werden um 24 Uhr gemessen. Um 8 Uhr am nächsten Morgen steigen die Cortisolkonzentrationen signifikant an ($2p < 0.05$).

Die Patienten der Gruppe II verhalten sich im Gegensatz zu denen der Gruppe I sehr unterschiedlich. Die höchsten Konzentrationen werden um 12 Uhr und um 24 Uhr erreicht, mit deutlich niedrigeren 8 Uhr- und 18 Uhr-Werten. Es können aber statistisch keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

In der Gruppe III haben wir leider nur bei zwei Patienten die Cortisolwerte über 24 Stunden messen können. Wir sehen gemeinsame niedrige Werte um 8 Uhr, gefolgt von einem Anstieg um 12 Uhr. Der übrige Verlauf der zwei Patienten ist entgegengesetzt.

Vergleicht man die drei Gruppen untereinander, so finden sich signifikant niedrigere Cortisolwerte um 12 Uhr ($2p < 0.05$), 18 Uhr ($2p < 0.01$) und 24 Uhr ($2p < 0.05$) in der Gruppe I im Vergleich mit den Gruppen II und III.

Beim Vergleich der Cortisolwerte der Patienten mit denen des Normalkollektivs fällt auf, daß um 8 Uhr alle Cortisolkonzentrationen der drei Gruppen deutlich unterhalb dem Streubereich des Normalkollektivs liegen. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Gruppe I: $2p < 0.002$; Gruppe II; $2p < 0.005$; Gruppe III: $2p < 0.0001$).
Nur die Patienten der Gruppe I haben um 12 Uhr statistisch signifikant niedrigere F-Spiegel als das Normalkollektiv, ebenso um 24 Uhr ($2p < 0.002$).

Tabelle 9:

Plasmakonzentrationen von Cortisol (ng/ml)

	Patient	8 Uhr	12 Uhr	18 Uhr	24 Uhr	8 Uhr
Gruppe I	1	24.2	14.2	6.15	5.76	30.3
AGS-SVS	2	1.98	1.70	0.95	0.48	2.86
Decortin	3	--	10.2	2.52	2.32	8.27
Astonin H	4	11.3	3.36	2.27	1.49	7.66
	Median	11.3	6.79	2.4	1.9	7.97
	$\bar{x}$	12.5	7.37	2.97	2.51	12.3
	sem	6.4	2.92	1.11	1.15	6.13
Gruppe II	5	14.4	549.3	94.8	117.3	17.4
AGS-SVS	6	0.312	131.4	16.4	11.8	0.312
Hydrocortison	7	84.2	48.5	9.84	39.3	10.0
Astonin H	8	7.54	129.9	5.17	87.3	12.5
	Median	10.9	130.7	13.1	63.3	11.2
	$\bar{x}$	26.6	214.8	31.6	63.9	10.1
	sem	19.4	113.2	21.2	23.6	3.6
Gruppe III	9	-	-	-	-	-
AGS	10	1.45	252.3	17.6	6.86	31.2
Hydrocortison	11	3.99	45.0	18.4	91.8	20.8
	Median	2.72	148.7	18.0	49.3	26.0
	$\bar{x}$	2.72	148.7	18.0	49.3	26.0
	sem	1.27	103.7	0.40	42.5	5.2

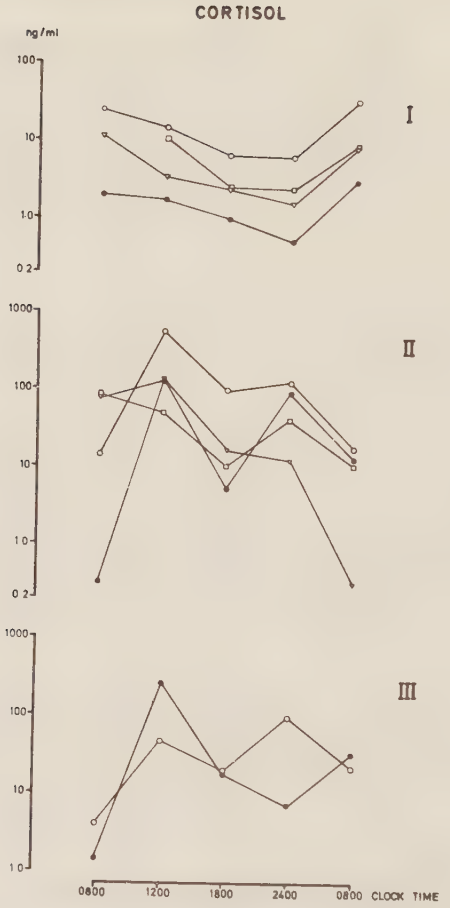

Abb. 13: 24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von Cortisol der einzelnen Patienten in den Gruppen I, II, III

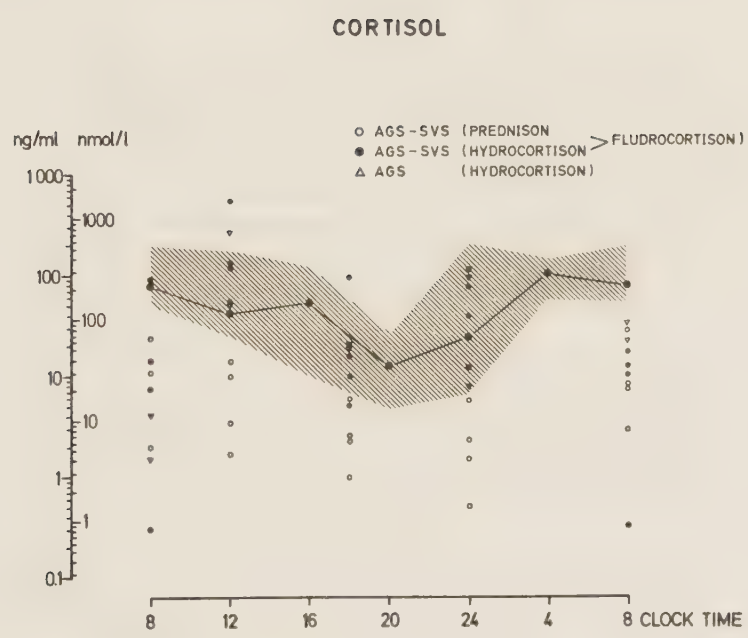

Abb. 14: Vergleich der Plasmakonzentrationen von Cortisol zwischen Normalkollektiv und AGS-Patienten.

Schraffierter Bereich: Streubereich des Normalkollektivs

2.4. Cortison (E)
(Tab. 10, Abb. 15, 16)

In der Gruppe I werden die niedrigsten Cortisonspiegel jeweils um 8 Uhr gemessen. Es folgt dann ein Anstieg um das ca. 2 -4fache, wobei entweder um 12 Uhr oder um 18 Uhr ein Maximum erreicht wird. Statistisch ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Abnahmezeiten.

Die Verläufe der Cortisonspiegel der Patienten von Gruppe II verhalten sich sehr homogen. Man kann von einem sinusförmigen Verlauf sprechen. Die mittlere Cortisonkonzentration ist um 8 Uhr statistisch signifikant niedriger als um 12 Uhr ($2p < 0.05$). Um 18 Uhr fällt der mittlere E-Spiegel deutlich ab, dieser Abfall ist jedoch statistisch nicht signifikant. Um 24 Uhr erfolgt erneut ein Anstieg mit einem statistisch signifikanten Abfall um 8 Uhr am nächsten Morgen ($2p < 0.05$).

In der Gruppe III findet sich ein ähnlicher Kurvenverlauf der E-Konzentrationen wie in der Gruppe II. Wir finden wiederum die höchsten Konzentrationen um 12 Uhr und 24 Uhr, die niedrigsten um 8 Uhr, 18 Uhr und 8 Uhr am nächsten Morgen. Statistisch findet sich hier jedoch kein signifikanter Unterschied.

Vergleicht man die drei Gruppen zu den jeweiligen Abnahmezeiten miteinander, so finden sich in Gruppe II und III (II: $2p < 0.05$; III: $2p < 0.05$) um 12 Uhr statistisch signifikant höhere E-Werte als in Gruppe I.

Im Vergleich mit unserem Normalkollektiv fällt auf, daß, wie auch schon bei den Cortisolspiegeln gesehen wurde, um 8 Uhr die E-Konzentrationen aller drei Gruppen hochsignifikant niedriger sind, als die des Normalkollektivs (Gruppe I: $2p < 0.001$; Gruppe II: $2p < 0.0005$ und Gruppe III: $2p < 0.005$).

Um 12 Uhr liegen die Cortisonwerte der Gruppe I statistisch signifikant niedriger als die der Normalgruppe ($2p < 0.05$), die Werte der Gruppe II liegen signifikant höher ($2p < 0.001$). Obwohl auch 2 Patienten der Gruppe III über dem höchsten Wert der Normalgruppe liegen, ist der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Tabelle 10:
Plasmakonzentrationen von Cortison (ng/ml)

	Patient	8 Uhr	12 Uhr	18 Uhr	24 Uhr	8 Uhr
Gruppe I	1	2.39	7.66	5.29	3.69	2.76
AGS-SVS	2	2.57	8.88	8.31	6.54	2.49
Decortin	3	4.12	2.52	3.89	4.67	2.76
Astonin H	4	1.36	5.63	10.4	3.9	1.57
	Median	2.48	6.65	6.8	4.29	2.62
	$\bar{x}$	2.61	6.17	6.97	4.70	2.40
	sem	0.57	1.39	1.47	0.65	0.28
Gruppe II	5	0.57	16.4	2.58	10.8	0.94
AGS-SVS	6	0.96	41.4	4.96	5.09	0.92
Hydrocortison	7	15.4	36.8	4.0	24.7	3.27
Astonin H	8	2.07	21.4	3.85	25.1	1.64
	Median	1.52	29.1	3.82	17.7	1.29
	$\bar{x}$	4.75	29.0	3.85	16.4	1.69
	sem	3.57	5.9	0.6	5.03	0.55
Gruppe III	9	16.3	20.3	3.86	16.5	6.11
AGS	10	0.678	40.0	4.55	3.33	5.37
Hydrocortison	11	1.89	7.58	4.12	18.1	7.93
	Median	1.89	20.3	4.12	16.5	6.11
	$\bar{x}$	6.27	22.6	4.18	12.6	6.47
	sem	5.0	9.43	0.20	4.67	0.76

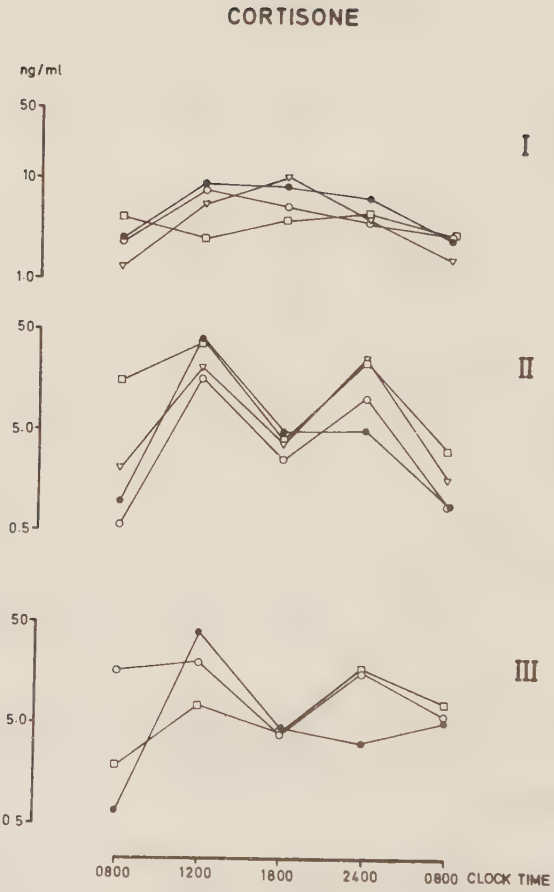

Abb. 15: 24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von Cortison der einzelnen Patienten in den Gruppen I, II, III

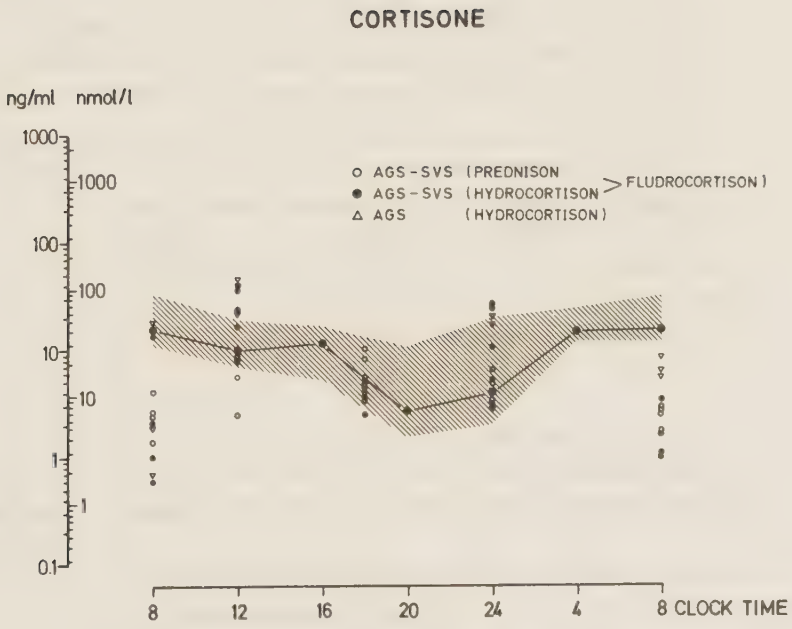

Abb. 16: Vergleich der Plasmakonzentrationen von Cortison zwischen Normalkollektiv und den AGS Patienten

Schraffierter Bereich: Streubereich des Normalkollektivs

3. Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)
Tab. 11, Abb. 17)

Die um 8 Uhr gemessenen Plasmakonzentrationen liegen deutlich oberhalb dem Normalbereich für Erwachsene und Kinder (50 pg/ml), und stellen für alle drei Gruppen das Maximum im circadianen Verlauf dar.

Aufgrund der unvollständigen Meßwerte (es wurde nur bei einigen Patienten das ACTH parallel bestimmt) kann hier nur der tageszeitliche Verlauf der ACTH-Konzentrationen in der Gruppe II diskutiert werden.

Hier erfolgt, ausgehend von einem deutlichen Maximum um 8 Uhr ein Abfall bis 12 Uhr mit einem leichten Wiederanstieg bis 18 Uhr, um die niedrigsten Werte um 24 Uhr zu erreichen. Statistisch ergeben sich signifikant höhere Werte für die ACTH-Spiegel um 8 Uhr als um 12 Uhr ($2p < 0.05$), 18 Uhr ($2p < 0.05$) und 24 Uhr ($2p < 0.05$).

Korreliert man nun die ACTH-Plasmakonzentrationen der einzelnen Patienten mit den jeweiligen gemessenen Nebennierenrinden-Steroidhormonen, kommt man zu folgenden Ergebnissen (Tab. 12).

Beim Progesteron korrelieren die Plasmakonzentrationen der Gruppen I und II signifikant positiv mit dem ACTH.
Zwischen dem 11-Desoxycorticosteron und dem ACTH läßt sich keine Korrelation nachweisen, wohingegen die Corticosteronwerte der Patienten aller drei Gruppen signifikant mit dem ACTH positiv korrelieren.
Die Plasmaaldosteronkonzentrationen der Patienten mit einfach virilisierendem AGS (Gruppe III) korrelieren signifikant positiv mit dem ACTH, zwischen den Aldosteronwerten der zwei anderen Gruppen (AGS mit Salzverlust)und ACTH bestehen jedoch keine Beziehungen.

Die 17-Hydroxyprogesteron-Spiegel der Patienten der Gruppe I korrelieren positiv mit den ACTH-Konzentrationen, während bei

den anderen zwei Gruppen keine Korrelation besteht.

Auch die 11-Desoxycortisolwerte der Patienten der Gruppen I und III zeigen eine signifikant positive Korrelation mit dem ACTH, während sich für die Gruppe II keine signifikante Korrelation nachweisen läßt.
Zwischen dem Cortisol und dem ACTH lassen sich keine Zusammenhänge nachweisen, jedoch korrelieren die Cortisonwerte der Patienten der Gruppe II positiv mit dem ACTH.

Tabelle 11: Plasmakonzentrationen von ACTH (pg/ml)

	Patient	8 Uhr	12 Uhr	18 Uhr	24 Uhr	8 Uhr
Gruppe I	1	--	--	--	14	305
AGS-SVS	2	523	26	10	10	--
Decortin	3	302	180	10	--	156
Astonin H	4	--	--	--	--	--
Gruppe II	5	500	39	44	10	965
AGS-SVS	6	--	32	50	49	1200
Hydrocortison	7	323	32	167	10	336
Astonin H	8	800	48	98	13	1000
	Median	500	35.5	74	11.5	983
	$\bar{x}$	541	38	90	20.5	875
	sem	139.2	3.8	28.4	9.5	187
Gruppe III	9	329	16	--	--	373
AGS	10	74	--	10	10	--
Hydrocortison	11	219	313	119	37	681

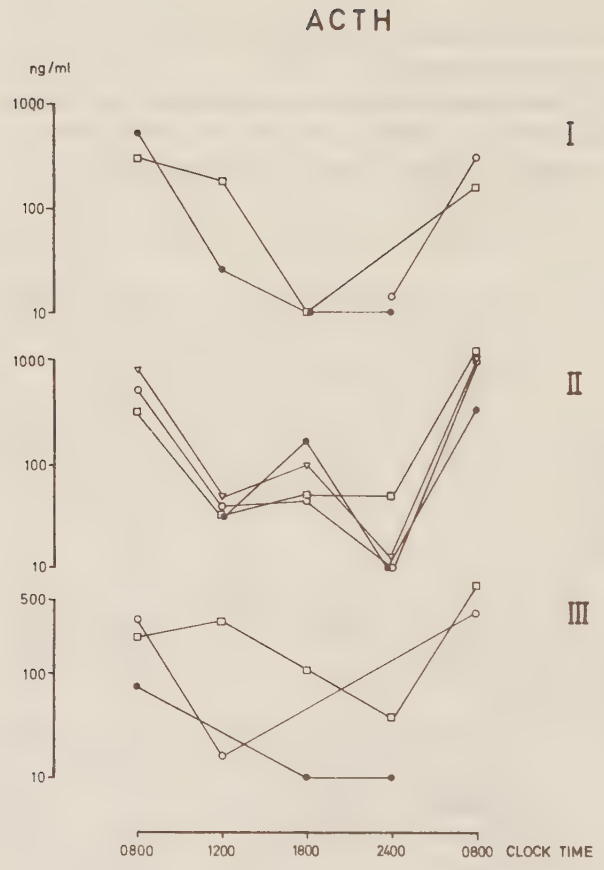

Abb. 17: 24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von ACTH der einzelnen Patienten in den Gruppen I, II, III

Tabelle 12: Ergebnisse der Korrelation der ACTH-Plasmakonzentration mit den 8 Nebennierenrindensteroidhormonen

Gruppe I	ACTH		
P	r = 0.9019	;	$2p < 0.001$
DOC	r = 0.4381		NS
B	r = 0.7346	;	$2p < 0.05$
ALDO	r = 0.0126		NS
17-OHP	r = 0.6947	;	$2p < 0.05$
S	r = 0.6693	;	$2p < 0.05$
F	r = 0.3751		NS
E	r = 0.5962		NS

Gruppe II			
P	r = 0.4561	;	$2p < 0.05$
DOC	r = 0.0751		NS
B	r = 0.5322	;	$2p < 0.05$
ALDO	r = 0.2438		NS
17-OHP	r = 0.2471		NS
S	r = 0.3982		NS
F	r = 0.3400		NS
E	r = 0.5378	;	$2p < 0.05$

Gruppe II			
P	r = 0.5957		NS
DOC	r = 0.2757		NS
B	r = 0.7270	;	$2p < 0.05$
ALDO	r = 0.7399	;	$2p < 0.01$
17-OHP	r = 0.3949		NS
S	r = 0.8387	;	$2p < 0.01$
F	r = 0.0542		NS
E	r = 0.0402		NS

r = Korrelationskoeffizient

2p = Irrtumswahrscheinlichkeit

NS = nicht signifikant

D DISKUSSION

1. Steroide im 17-Desoxy-Biosyntheseweg

1.1. Progesteron

1.1.1. Literaturübersicht

Meist gleichzeitig mit 17-Hydroxyprogesteron haben seit 1968 auch einige Autoren die Brauchbarkeit der Bestimmung der Serumkonzentrationen von Progesteron für Diagnose und Einstellung des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms untersucht. Die dabei gefundenen Ergebnisse fielen sehr unterschiedlich aus.

Auf der einen Seite stellten Strott et al. (128) schon 1969 bei Kindern mit 21-Hydroxylasemangel 6 - 10fach höhere Progesteronwerte als bei Normalpersonen fest, ebenso fanden Simopoulos et al. (122) bei unbehandeltem AGS deutlich erhöhte P-Werte. Lippe et al. (70) fanden sogar um das 100-fach erhöhte Werte beim unbehandelten AGS, Loriaux et al. (76) bei beiden Formen des 21-Hydroxylasemangels erhöhte Werte, mit einem deutlichen Unterschied zwischen einfach virilisierendem AGS und AGS mit Salzverlust. So hatten die Patienten mit Salzverlustsyndrom fünfmal höhere P-Spiegel als Patienten mit einfach virilisierendem AGS.

Andererseits stellten West et al. (139) wiederum diese Ergebnisse sehr in Frage, indem sie normale bis nur leicht erhöhte Serumkonzentrationen bei beiden Formen des AGS fanden, wobei nur die Patienten mit Salzverlust in der Salzverlustkrise therapiert wurden.

Gutai et al. (29) und Huseman et al. (45) konnten durch Studien an gesunden erwachsenen Männern keinen 24-Stunden-Rhythmus für das Progesteron finden, während Lippe et al. (70) bei unbehandelten AGS-Patienten (mit und ohne SVS) einen tageszeitlichen Rhythmus mit höchsten Werten um 8 Uhr morgens beobachten konnten, bei einem sehr gut eingestellten Patienten jedoch keine Tagesschwankung des Progesterons sahen.

Man unterschied nun schon bald zwischen dem Verhalten des Progesterons bei AGS mit bzw. ohne Salzverlustsyndrom. Wie schon erwähnt, konnten Loriaux et al. (76) beim Salzverlustsyndrom um das fünffach höhere Progesteronwerte als beim einfach virilisierenden AGS messen.

West et al. (139) wiesen einen tageszeitlichen Rhythmus beim Salzverlustsyndrom zurück, während er beim einfach virilisierenden AGS einen nächtlichen Anstieg mit erhöhten Morgenwerten fand. Huseman konnte nur bei einem Drittel seiner Patienten einen Gipfel um 9 Uhr morgens feststellen (45).

Da man nach Glucocorticoidtherapie einen Abfall des Progesterons bis auf Normalwerte beobachtete (70), versuchte man, Progesteronkonzentrationen mit der Güte der therapeutischen Einstellung zu korrelieren. Während Lippe et al. (70) die Behauptung aufstellten, daß Progesteronwerte über 1 ng/ml mit erhöhten 17-Ketosteroid- und Pregnantriolwerten im 24-Stunden-Urin korrelieren und ein P-Spiegel von 1.1 ng/ml die zu erstrebende maximale Progesteronkonzentration für gute therapeutische Einstellung ist, konnten Huseman et al. (45), Lee et al. (65) und Hendricks et al. (31) diesen Zusammenhang nicht bestätigen und sahen in ihren Veröffentlichungen das Progesteron für die Therapiekontrolle als unbrauchbar an.

1.1.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse
(Ergebnisse siehe S. 16 ff.)

Wie einige Autoren schon früher, so messen auch wir teilweise normale, aber auch um das vielfache erhöhte Progesteronwerte.

In der Gruppe I verhalten sich alle Patienten sehr homogen, es läßt sich hier am ehesten ein circadianer Rhythmus erkennen. Der von uns beobachtete Anstieg um 8 Uhr widerspricht West et al. (139), die einen nächtlichen Anstieg nur beim einfach virilisierenden AGS sehen konnten. In unserer Studie scheinen die Schwankungen über den Tag im Vergleich zu anderen Untersuchungen (139, 70) deutlicher ausgeprägt zu sein, eindeutig

ist jedoch, daß man bei allen 8 Patienten mit Salzverlustsyndrom (also Gruppe I und II), also unabhängig von der Therapie, die höchsten P-Konzentrationen um 8 Uhr am Morgen finden kann. Zu erwähnen ist noch, daß Patient 4, der die höchste Prednisondosis pro m^2 Körperoberfläche pro Tag erhält, die niedrigsten Progesteronkonzentrationen über den Tag, mit Ausnahme des 8 Uhr-Wertes, hat.

In der Gruppe II fallen die großen individuellen Schwankungen der P-Konzentrationen auf. Die Werte des Patienten 8 liegen um das 10-fache höher als die der anderen Patienten. Die P-Werte der Patienten 5, 6 und 7, welche klinisch gut eingestellt sind, liegen im Normalbereich für gesunde gleichaltrige Kinder. Patient 8 ist der jüngste Patient dieser Gruppe und nach klinischen Kriterien sehr schlecht eingestellt (siehe Tab. Klinische Daten). So liegt der Schluß nahe, daß die erhöhten Progesteronwerte über den gesamten Abnahmezeitraum und die sehr stark erhöhten Morgenwerte eindeutig auf eine ungenügende Suppression der Hypophyse durch eine zu niedrige Dosis zurückzuführen sind.

Die unterschiedliche Verteilung der Glucocorticoiddosis scheint keinen Einfluß auf den tageszeitlichen Rhythmus zu haben, da die Patienten 5 und 6, die beide auch um 13 Uhr ein Glucocorticoid einnehmen, bzw. 7 und 8, welche nur morgens und abends ihr Glucocorticoid erhalten, keine übereinstimmenden Kurvenverläufe besitzen.

Die individuellen P-Spiegel in der Gruppe III variieren ebenfalls sehr stark. Die Werte des Patienten 9, der nach klinischen Kriterien noch besser eingestellt werden sollte, liegen im Normalbereich, andererseits sind die P-Konzentrationen der Patienten 10 und 11 erhöht, obwohl sie nach klinischen Kriterien gut eingestellt sind.

1.1.3. Zusammenfassung

Ein circadianer Rhythmus ist in unserer Studie nur beim AGS mit Salzverlust zu erkennen, was auch durch die positive Korrelation der Progesteronkonzentrationen der Gruppen I und II mit dem ACTH deutlich wird, während die P-Werte der Gruppe III nicht mit dem ACTH korrelieren. So beobachten wir lediglich beim AGS mit Salzverlust einen statistisch signifikanten Anstieg um 8 Uhr . Diese Aussage steht im Gegensatz zu West et al. (139),die nur beim einfach virilisierenden AGS einen morgendlichen Anstieg sahen.

Im Gegensatz zu Loriaux et al. (76) besteht kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Progesteronkonzentration zwischen AGS mit Salzverlust und einfach virilisierendem AGS. Dies mag den Grund darin haben, daß bei den von Loriaux untersuchten Patienten die Therapie 48 Stunden vor der ersten Blutentnahme unterbrochen wurde.

Die Gruppe I, welche mit Prednison behandelt wurde, zeigt geringere interindividuelle Schwankungen mit einem deutlichen Anstieg um 8 Uhr. Die unzureichende Dosierung bei Patient 8 bedingt die hohen Progesteronwerte dieses Patienten, und die relativ niedrigen P-Werte bei Patient 4 im Vergleich zu den anderen Patienten seiner Gruppe können damit erklärt werden, daß er die größte Prednisondosis pro m^2 Körperoberfläche erhalten hat.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Güte der Therapie nicht eindeutig an der Höhe der Progesteronkonzentration abgelesen werden kann, d.h., nur eine extreme Abweichung von der Einstellungsgüte sich in entsprechend zu hohen oder zu niedrigen Progesteronwerten äußert. Je schlechter die Güte der Einstellung, desto deutlicher scheint der tageszeitliche Rhythmus mit signifikant höheren Morgenwerten zu sein, wie an den Kurvenverläufen der Patienten 2, 3, 4, 8 zu sehen ist.
Die Fraktionierung der Dosis scheint keinen übereinstimmenden Einfluß auf die Tagesschwankungen zu besitzen.
Die Messung der Progesteronspiegel über 24 Stunden scheint also keinen Vorteil für die Therapieverbesserung zu bringen.

1.2. 11-Desoxycorticosteron (DOC)

1.2.1. Literaturüberblick

Für die Synthese des DOC in Zona glomerulosa und fasciculata ist die 21-Hydroxylase notwendig. Beim Fehlen dieses Enzyms müßte man eigentlich erniedrigte DOC-Konzentrationen im Serum erwarten.
Entgegen dieser Annahme fanden New et al. (89) schon 1966 und Mantero et al. 1975 (77) erhöhte DOC-Serumkonzentrationen beim einfach virilisierenden AGS. New und Seaman zeigten in einer Studie (90) eine leicht erhöhte DOC-Sekretionsrate beim Nicht-Salzverlustsyndrom. Nach ACTH-Stimulation und Natriumentzug stieg die DOC-Sekretionsrate nicht an, während sie jedoch nach Dexamethasongabe abfiel. Diesen verminderten Anstieg von DOC und auch von 18-OH-DOC nach ACTH-Gabe verwendete man als eindeutig diagnostisches Kriterium für den 21-Hydroxylasemangel.
Zur Erklärung der eröhten DOC-Serumkonzentration stellte man mehrere Theorien auf:
1. Die stark erhöhten Konzentrationen an androgenen Hormonen hemmen kompetitiv die 11ß-Hydroxylierung (DOC Corticosteron, (Sharma et al. (120)), so daß DOC geringfügig kumuliert.
2. Neueste Studien zeigen (Winkel et al. (142, 143, 144), Antonipillai et al. (1)), daß im peripheren Blut eine Umwandlung von Progesteron zu DOC durch eine 21-Hydroxylase stattfindet, welche nicht ACTH-abhängig ist. So sollen bei stark erhöhten Progesteronserumkonzentrationen beim AGS mit 21-Hydroxylasemangel bis zu 40 % der DOC-Plasmakonzentration aus dieser peripheren Hydroxylierung stammen.

New et al. vertreten die Theorie zweier unterschiedlicher 21-Hydroxylasen in Zona glomerulosa und Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Gemeinsam sollte den beiden Krankheitsbildern eine Störung der 21-Hydroxylierung in der Zona fasciculata sein, sowohl im 17-Desoxy- als auch im 17-Hydroxy-Biosyntheseweg, während beim Salzverlustsyndrom noch zusätzlich die 21-Hydroxylase in der Zona glomerulosa defekt ist. Nach ACTH-Stimulation zeigen sowohl

Patienten mit einfachem AGS und solche mit Salzverlust-syndrom einen verminderten Anstieg von DOC, wobei man den Eindruck hat, daß der Anstieg beim Salzverlustsyndrom geringer ist, als beim unkomplizierten AGS. Dies würde bedeuten, daß der Defekt in der Zona fasciculata beim Salzverlustsyndrom stärker ausgeprägt ist. Gupta et al. (28) bildeten den Quotienten zwischen DOC nach ACTH-Gabe und DOC vor ACTH-Gabe und fanden beim Salzverlustsyndrom einen eindeutig niedrigeren Quotienten. Zudem definierte die Arbeitsgruppe um Gupta zwei unterschiedliche sog. 21-Oxygenierungindizes, den sog. "F-Pathway" = $\frac{P + 17\text{-OHP}}{S + F}$ und den "B-Pathway", ausgedrückt durch den Quotienten $\frac{P}{DOC}$.

Untersuchungen zeigten einen identischen "F-Pathway"-Quotienten bei Salzverlustsyndrom und einfach virilisierendem AGS, der signifikant größer als bei Normalpersonen ist. Der "B-Pathway" hingegen ist bei einfach virilisierendem AGS und Normalpersonen identisch, aber signifikant größer beim Salzverlustsyndrom.
In diesen Quotienten sahen Gupta et al. eine Möglichkeit, diagnostisch zwischen einfachem AGS und AGS mit Salzverlustsyndrom zu unterscheiden.

1.2.2. Diskussion unserer Ergebnisse

(Vergleiche Seite 20 ff)

Die von uns gemessenen DOC-Serumkonzentrationen befinden sich zu allen Tageszeiten im Normalbereich oder geringfügig oberhalb des Normalbereichs für gleichaltrige Kinder (siehe Abb. 5).

Betrachtet man die Kurvenverläufe der einzelnen Patienten in der Gruppe I, so könnte man höchste Werte um 8 Uhr vermuten, was sich rechnerisch jedoch nicht bestätigt. Ob der etwas identischere Kurvenverlauf auf die Therapie mit Prednison zurückzuführen ist, kann nicht schlüssig beantwortet werden. Es fällt jedoch auf, daß diese im Vergleich zu den zwei anderen Gruppen sehr homogenen Kurvenverläufe ebenfalls schon beim Progesteron gesehen werden konnten.

In der Gruppe II variieren die individuellen DOC-Konzentrationen sehr stark. Es fällt auf, daß Patient 8, welcher schon die höchsten 17-Hydroxyprogesteron- und Progesteronwerte hatte, auch die höchsten und konstantesten DOC-Konzentrationen über den Tag zeigt. Da der Patient klinisch sehr schlecht eingestellt ist, die individuellen ACTH-Konzentrationen um 8 Uhr stark erhöht sind (1000 pg/ml), kann man den Schluß ziehen, daß dies einerseits eine ungenügende Suppression der Hypophyse widerspiegelt, bzw. andererseits eine vermehrte 21-Hydroxylierung aus den erhöhten Progesteronkonzentrationen in der Peripherie erfolgt. Da wir aber in allen drei Gruppen keine signifikante Korrelation von DOC mit ACTH finden, liegt der Schluß nahe, daß die Synthese des DOC beim AGS weitgehend ACTH-unabhängig erfolgt, was wiederum für die Theorie der peripheren 21-Hydroxylierung spricht.

Die Streubreite der Plasma-DOC-Konzentrationen ist in der Gruppe III um 8 Uhr am geringsten, es findet sich bei allen drei Patienten ein Anstieg um 12 Uhr. Da der 8 Uhr-Wert am zweiten Tag jedoch wieder deutlich höher ist, läßt sich daraus kein circadianer Tagesrhythmus erkennen.

1.2.3. Zusammenfassung

Wie auch in der Literatur berichtet, finden auch wir in unserer Studie normale bis leicht erhöhte DOC-Plasmakonzentrationen. Einen Unterschied in den DOC-Konzentrationen zwischen Salzverlustsyndrom und einfach virilisierendem AGS können wir nur im ersten 8 Uhr-Wert bei Beginn der Studie rechnerisch nachweisen, wo sich in den Gruppen I und II um 8 Uhr überraschend signifikant höhere Werte als in der Gruppe III finden. Da sich dies jedoch am zweiten Untersuchungstag beim 8 Uhr-Wert nicht wiederholt, hier sind die DOC-Werte der Gruppe III deutlich höher, können wir die Beobachtung nicht verallgemeinern und demzufolge nicht als Unterschied zwischen AGS mit Salzverlust und einfachem AGS herausstellen. Auch die unterschiedlichen verabreichten Glucocorticoide beim Salzverlust wirken sich nicht eindeutig

auf die DOC-Konzentrationen aus, die individuellen DOC-Verläufe in der Gruppe I unter Prednison sind lediglich etwas homogener.

Patient 8, der schon erhöhte 17-OHP- und Progesteronplasmakonzentrationen hatte, zeigt auch deutlich höhere und über den Tag konstant hohe DOC-Werte. Dies könnte darauf hinweisen, daß aus dem stark erhöhten Progesteron im peripheren Blut verstärkt durch eine intakte periphere 21-Hydroxylase DOC synthetisiert wird. Diese Theorie wird noch durch die Tatsache verstärkt, daß wir eine Korrelation zwischen ACTH und DOC feststellen können. Bilden wir, wie Gupta et al. (28) die Quotienten für den B- bzw. F-Pathway, so finden wir einen signifikant niedrigeren P : DOC-Quotienten für das Normalkollektiv, als für die drei Gruppen zu allen gemeinsamen Abnahmezeiten ($2p < 0.001$). Es läßt sich jedoch kein Unterschied in den Quotienten zwischen AGS-SVS und einfach virilisierendem AGS nachweisen. Dies entspricht nicht den Erkenntnissen von Gupta et al., welche einen signifikant größeren B-Pathway-Quotienten beim AGS-SVS im Vergleich zu Normalpersonen und einfachem AGS fanden.

Der "F-Pathway-Quotient" ist in unseren Untersuchungen ebenso wie bei Gupta beim Normalkollektiv hochsignifikant niedriger als bei allen drei Gruppen zu den gemeinsamen Abnahmezeiten ($2p < 0.001$). Zudem finden wir um 12 Uhr für die Gruppe I einen signifikant höheren "F-Pathway-Quotienten" im Vergleich zu den Gruppen II ($2p < 0.005$) und III ($2p < 0.02$). Um 8 Uhr am zweiten Abnahmetag ergibt sich ein signifikant niedrigerer Wert für die Gruppe III als für die anderen 2 Gruppen (I: $2p < 0.05$; II; $2p < 0.01$). So können wir also keinen eindeutigen Unterschied für die Quotienten bei AGS-SVS und einfachem AGS nachweisen. Diese beiden von Gupta empfohlenen Quotienten scheinen nach unseren Ergebnissen eine Unterscheidung zwischen AGS bzw. Normalperson zu erlauben, wohingegen man nicht zwischen AGS-SVS und einfachem AGS unterscheiden kann.

1.3. Corticosteron (B)

1.3.1. Literaturübersicht

Corticosteron, ein schwaches Mineralocorticoid, entsteht durch 11-Hydroxylierung aus dem 11-Desoxycorticosteron in der Nebennierenrinde. Da es beim AGS mit 21-Hydroxylasedefekt hinter dem Enzymblock liegt, müßten erniedrigte Werte zu erwarten sein.

Sippel et al. (125) fanden B-Konzentrationen von 0.05 - 12.2 ng/ml für 5 - 15jährige gesunde Kinder.
New und Seaman (90) fanden beim unbehandelten einfach virilisierenden AGS eine erniedrigte Sekretionsrate von Corticosteron. Die Corticosteronsekretionsrate zeigte keine Reaktion auf Stimulation mit ACTH, nach Natriumrestriktion und im Dexamethasonhemmtest. Hingegen fanden West et al. (139) bei 21-Hydroxylasemangel erst erhöhte, dann normale bis hochnormale Corticosteronserumkonzentrationen sowohl bei AGS-SVS als auch bei einfachem AGS und schlossen daraus, daß die 21-Hydroxylase im 17-Desoxy-Biosyntheseweg nicht behindert ist. Außerdem beobachteten sie einen nächtlichen Anstieg von B bei beiden Formen des AGS. New stellte 1982 (92) bei beiden AGS-Formen normale Serumcorticosteronkonzentrationen fest, welche nach ACTH nur minimal anstiegen.

1.3.2. Diskussion unserer Ergebnisse

Betrachtet man nun die von uns gemessenen Corticosteronkonzentrationen, so können wir die Ergebnisse von West et al. (139) bestätigen, welche normale oder an der oberen Grenze des Normalbereichs liegende B-Konzentrationen gemessen hatten.
Der tageszeitliche Rhythmus gleicht dem des Progesterons, vor allem, wenn man die einzelnen Patienten betrachtet.

In der Gruppe I mißt man eindeutig die höchsten Werte um 8 Uhr. Im Laufe des Tages fällt das Corticosteron bis 24 Uhr ab. Es fällt auf, daß Patient 3 sowohl beim Corticosteron als auch beim Progesteron einen von den anderen Patienten dieser Gruppe abweichenden

Anstieg um 12 Uhr zeigt.

In der Gruppe II variieren die Tagesverläufe stärker, was ebenso beim Progesteron der Fall ist. Patient 8 weist sowohl beim P als auch beim Corticosteron die höchsten Werte der Gruppe auf. Wir beobachten die höchsten mittleren B-Werte um 8 Uhr, finden jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Die Gruppe III mit einfach virilisierendem AGS hat den beiden anderen Gruppen vergleichbare B-Konzentrationen. Es läßt sich zu keiner Tageszeit rechnerisch ein Unterschied zwischen den beiden AGS-Formen finden.

Wir finden also in allen drei Gruppen einen circadianen Rhythmus vor, jedoch nur in Gruppe I die signifikant höchsten Werte um 8 Uhr. Dieser dem Cortisol, 17-OHP und ACTH ähnliche Tagesrhythmus und die signifikant positive Korrelation von B und ACTH läßt die Vermutung zu, daß beim AGS die B-Synthese ACTH-abhängig erfolgt.

1.3.3. Zusammenfassung

Der ähnliche circadiane Rhythmus von Corticosteron wie Progesteron und die im Normalbereich liegenden B-Spiegel können durch einen nicht vollständigen Enzymdefekt im 17-Desoxy-Biosyntheseweg erklärt werden. Die Tatsache, daß B durch 11-Hydroxylierung aus dem DOC entsteht, das ja ebenfalls im Normalbereich liegt und nach neuesten Studien durch periphere 21-Hydroxylierung gebildet wird, könnte die normalen B-Konzentrationen erklären. Nicht erklärt ist die Tatsache, daß DOC keine signifikante Korrelation mit ACTH zeigt, während in allen drei Gruppen Corticosteron positiv mit den ACTH-Spiegeln korreliert.
Der circadiane Rhythmus von B scheint ebenso ACTH-abhängig zu sein wie der von 17-OHP, Progesteron und Cortisol, so findet man in allen drei Gruppen von B signifikant positive Korrelation mit ACTH.
Anhand der Absolutwerte der B-Plasmakonzentrationen können wir keinen Unterschied zwischen Salzverlustsyndrom und einfach virilisierendem AGS feststellen.

1.4. Aldosteron (ALDO)

1.4.1. Literaturüberblick

Über das Plasma-Aldosteron wurden bei gesunden Kindern und erwachsenen Normalpersonen schon eine Vielzahl von Untersuchungen durchgeführt. Der circadiane Rhythmus des Plasma-ALDO ist jedoch bisher nur bei Erwachsenen untersucht worden.
So fanden Kowarski et al. (61) bei einer Abnahme zwischen 8 Uhr und 9 Uhr einen Plasmaaldosteronspiegel von $0.25^{\pm}$ 0.18 ng/ml für gesunde 1 - 15jährige Kinder. Parth et al. (99) stellten fest, daß das Aldosteron während der ersten beiden Lebensjahre stark abfällt und für Kinder im Alter von 2 - 16 Jahren bei $0.085^{\pm}$ 0.05 ng/ml annähernd konstant bleibt. Etwa 20 Minuten nach ACTH-Stimulation und nach 3 Tagen natriumarmer Kost erfolgte ein Anstieg um das 2 - 13fache, bei längerem Erbrechen und Fieber sogar um das 20 - 40fache (99). Sippell et al. (125) fanden einen Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration im ersten Lebensjahr, während nach dem ersten Jahr die Plasmaaldosteronwerte mit 0.10 - 0.88 ng/ml ziemlich konstant blieben und etwas höher als bei Erwachsenen lagen.
Kowarski et al. (62) beobachteten bei Erwachsenen starke Schwankungen über den Tag, die teilweise von der Körperlage abhängig waren, jedoch auch bei konstanten Positionen Schwankungen aufwiesen. Er konnte die höchsten Werte zwischen 4 Uhr und 16 Uhr und die niedrigsten zwischen 16 Uhr und 4 Uhr messen.
Lommer et al. (72) untersuchten den Tagesrhythmus bei normalen Erwachsenen genauer und fanden einen Rhythmus, der dem des Cortisol parallel verläuft. Er sah für die Plasma-Renin-Aktivität und das Plasma-Aldosteron identische Rhythmen mit höchsten Werten um 4 Uhr morgens und den niedrigsten zwischen 16 Uhr und 22 Uhr.

Es lag nahe, daß sich das Interesse der Forschung schon früh dem Aldosteron beim congenitalen Adrenogenitalen Syndrom zuwandte. Insgesamt hatten die einzelnen Forschergruppen sehr unterschiedliche Ansichten. Godard et al. (24), Bartter (6), Loras et al. (73) und Kowarski et al. (61) stimmten in ihren Messungen darin überein, daß beim einfach virilisierenden AGS ein deutlicher Hyperaldosteronismus festzustellen ist.

Man versuchte aufgrund der Aldosteronkonzentrationen bzw. Sekretionsraten zwischen Salzverlustsyndrom und einfach virilisierendem AGS zu unterscheiden.
Degenhardt et al. (18) fanden beim einfach virilisierenden AGS eine Aldosteronsekretionsrate von 60 - 125 /ug/24 Stunden, welche durch salzarme Kost auf 100 - 380 /ug/24 Stunden zu steigern war. Beim Salzverlustsyndrom hingegen konnte die deutlich niedrigere Sekretionsrate von weniger als 10 /ug/24 Stunden durch salzarme Kost nicht gesteigert werden. Dem stimmten auch New et al. (89) bei, die zeigten, daß beim einfach virilisierenden AGS die Aldosteronsekretionsrate auf ca. das 3-fache durch Natriumentzug zu erhöhen war, während beim Salzverlustsyndrom keine Änderung erfolgte. Außerdem erkannten sie, daß die Sekretionsrate beim einfach virilisierenden AGS mit der von gesunden Kindern zu vergleichen ist. Diese Erkenntnisse führten zu der Annahme, daß die 21-Hydroxylierung in der Zona glomerulosa beim einfachen AGS intakt ist, während beim Salzverlustsyndrom die 21-Hydroxylase in Zona fasciculata und glomerulosa defekt ist. Loras et al. (73) und Simopoulos et al. (122) konnten diesen Ergebnissen ebenfalls zustimmen und fügten noch eine weitere Beobachtung hinzu: Simopoulos vermutete eine direkte Abhängigkeit der Sekretionsrate von der Höhe der Plasma-Renin-Aktivität und dem Plasma-Progesteronspiegel, da ein Patient mit der höchsten Plasma-Renin-Aktivität und Progesteronkonzentration auch die höchste Sekretionsrate aufwies.
New et al. (92) zeigten, daß die erhöhte Aldosteronsekretionsrate sowie auch die Exkretionsrate beim unkomplizierten AGS eindeutig im Zusammenhang mit den erhöhten Plasma-Renin-Aktivitäts-Werten stehen. Allerdings weiß man nicht genau, warum die Plasma-Renin-Aktivität erhöht ist, da diese Patienten Natrium in dem gleichen Ausmaß wie Gesunde retinieren können. So wurden hohe PRA-Werte bei unkompliziertem AGS ohne jede Salzverlustsymptomatik gemessen (92). Prader et al. (110) vermutete, daß diese Übersekretion von Aldosteron zur Kompensation von beim AGS vermehr anfallenden natriuretischen Hormonen dient, welche jedoch nie nachgewiesen wurden.

So scheint also beim unkomplizierten AGS die 21-Hydroxylase in der Zona glomerulosa intakt zu sein, während beim AGS mit Salzverlust trotz stark erhöhtem PRA kein adäquater Aldosteronanstieg erfolgt, da die 21-Hydroxylierung auch in der Zona glomerulosa gestört ist.

Ein zusätzlicher Beweis für diese Theorie ist die Tatsache, daß Osterwalder 1971 (96) bei Autopsie von Kindern mit Salzverlustsyndrom in der hypertrophierten Nebennierenrinde keine Zona glomerulosa finden konnte, während bei Kindern mit einfachem AGS die Zona glomerulosa hyperplastisch war.
New und Seaman (90) fanden beim einfachen AGS einen nur geringen Anstieg der Aldosteronsekretionsrate nach ACTH-Stimulation.

Während New et al. im Normalbereich liegende Aldosteron-Plasmakonzentrationen bei beiden AGS Formen fanden (92), fanden Limal et al. (69) im Gegensatz dazu bei beiden Formen identische Plasmaaldosteronkonzentrationen, die jedoch signifikant höher als bei Normalpersonen waren. Limal (69) stellte zudem fest, daß beim Salzverlustsyndrom eine positive Korrelation mit dem Lebensalter besteht und gab somit die Erklärung dafür, warum es mit Beginn der Pubertät zu einem Rückgang des Salzverlustes kommt. Er zeigte außerdem, daß eine kontinuierliche Mineralocorticoidtherapie schon nach einigen Wochen die erhöhten PRA-Werte und die erhöhten Plasmaaldosteronkonzentrationen bei AGS-SVS und einfachem AGS senken konnte.

Keenan et al. (52) wiederum untersuchten Patienten mit Salzverlustsyndrom und fanden, daß die Aldosteronsekretionsrate und die Serumkonzentration nicht adäquat zum PRA ansteigen. Die Patienten variierten untereinander sehr und hatten eine normale oder erniedrigte Aldosteronsekretion. Sie stellten weiterhin fest, daß bei gut eingestellten AGS-SVS-Patienten das Natriumgleichgewicht des Körpers schon bei einem Serumaldosteron-Spiegel von 10 ng/dl aufrecht erhalten wird, während bei schlecht eingestellten Patienten mit hohen Pregnantriolwerten ein Aldosteronspiegel von mehr als 50 ng/dl zur Natriumhomöostase erforderlich ist. Er folgerte daraus, daß einerseits die Niere eine unterschiedliche Sensibilität auf Aldosteron zeigt und andererseits die im Serum vorhandenen

sogenannten Aldosteronantagonisten für die Größe des Salzverlustes eine Rolle spielen. Somit kann nicht allein aus der absoluten Höhe der Aldosteronsekretionsrate zwischen AGS mit Salzverlust und einfachem AGS unterschieden werden. Dies steht im Widerspruch zu New et al. (90) und Degenhardt et al. (18), die eine eindeutig höhere Aldosteronsekretionsrate beim einfach virilisierenden AGS sahen.

Koshimizu (60) beobachtete, daß beim Salzverlustsyndrom bei Natriumhomöostase das Serumaldosteron durch ACTH-Stimulation auf über das Doppelte zu steigern war, während New und Seaman (90) im Gegensatz hierzu keine Steigerung der Sekretionsrate und Ausscheidung nach ACTH fanden, jedoch kein Augenmerk auf das Natriumgleichgewicht gelegt hatten. Voraussetzung für die Stimulation des Aldosterons durch ACTH scheint also eine ausgeglichene Natriumbilanz,und somit der Wegfall anderer, das Aldosteron stimulierender Faktoren, wie z. B. von Renin-Angiotensin, zu sein.

Holcombe et al. (34) fanden bei unbehandelten AGS-SVS-Patienten normale oder nur leicht erhöhte Aldosteronwerte bei stark erhöhten 17-Hydroxyprogesteron-Werten. Die normalen ALDO-Serumkonzentrationen beim AGS-SVS können den natriuretischen Effekt des 17-OHP nicht kompensieren. Nicht die absolute Höhe des Aldosteronspiegels ist demnach für den Salzverlust verantwortlich, sondern das Verhältnis von natriuretischen zu natriumretinierenden Steroiden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß für die Höhe der Aldosteronkonzentration im Serum also viele Faktoren verantwortlich sind: die Sekretionsrate, welche bei AGS-SVS und einfachem AGS unterschiedlich ist, die Natriumhomöostase, die Plasma-Renin-Aktivität, die Körperlage des Patienten zum Zeitpunkt der Blutabnahme, die Tageszeit, die Höhe der Progestinkonzentrationen und damit auch des Pregnantriols, das Alter des Patienten und die Güte der Glucocorticoid- und Mineralocorticoidtherapie.
Während bei erwachsenen Normalpersonen ein circadianer Rhythmus mit höchsten Werten in den Morgenstunden gefunden wurde, ist der circadiane Rhythmus bei gesunden Kindern und Kindern mit Adrenogenitalem Syndrom noch nicht genauer untersucht worden.

1.4.2. Diskussion unserer Ergebnisse

Die von uns gemessenen Plasmaaldosteronkonzentrationen liegen zum größten Teil im Normalbereich für gesunde gleichaltrige Kinder für eine Abnahme zwischen 8 und 11 Uhr (Sippel et al. (125)). Nur die Patienten 8 und 11 zeigen konstant über den Tag erhöhte Aldosteronwerte. Der circadiane Vergleich mit dem Normalkollektiv ist nicht möglich, da die gemessenen Plasmaaldosteronkonzentrationen im unteren Empfindlichkeitsbereich unseres Radioimmunoassays lagen.

In der Gruppe I variieren die ALDO-Spiegel der vier Patienten sehr stark. Wir finden zwar die höchsten Konzentrationen in den Morgenstunden, aufgrund der vielen Einflußfaktoren auf die Aldosteronkonzentration, welche nicht kontrolliert festgehalten werden konnten, kann jeder einzelne Anstieg bzw. Abfall zu den Abnahmezeiten nicht erklärt werden. Eine signifikante Korrelation mit dem ACTH ist nicht festzustellen.

In der Gruppe II verlaufen die individuellen ALDO-Spiegel über den Tag ohne größere Schwankungen. Patient 8 hat deutlich erhöhte Aldosteronwerte konstant über den ganzen Tag. Da er klinisch schlecht eingestellt ist, hohe 17-OHP- und Progesteronwerte und erhöhte Pregnantriolwerte im Urin zeigt, jedoch klinisch kein Salzverlust zu sehen ist und somit ein Natriumgleichgewicht angenommen werden kann, kann man annehmen, daß die hohen ALDO-Werte durch die stark erhöhten ACTH-Werte bewirkt werden (Koshimizu (60)). Das bedeutet, daß der Patient trotz AGS-SVS hohe ALDO-Spiegel produziert, welche über ACTH reguliert werden, um die Aldosteronantagonisten zu kompensieren. Dies würde bedeuten, daß der Defekt in der Zona glomerulosa unvollständig ist. Obwohl zwar dieser Patient mit den höchsten ALDO-Werten auch die höchsten individuellen ACTH-Werte um 8 Uhr hat, läßt sich jedoch statistisch keine signifikante Korrelation von ALDO mit ACTH in dieser Gruppe finden.

In der Gruppe III finden wir nur bei einem Patienten konstant erhöhte Plasmaaldosteronkonzentrationen über den Tag. Die mittleren Aldosteronkonzentrationen sind insgesamt beim einfachen AGS deutlich höher als beim AGS-SVS, die Unterschiede sind statistisch

nicht signifikant. Während sich in den Gruppen I und II keine Korrelation zwischen ALDO und ACTH feststellen läßt, finden wir in dieser Gruppe, bei der es sich um drei Patienten mit einfach virilisierendem AGS handelt, trotz der kleinen Stichprobenzahl eine statistisch signifikante positive Korrelation mit dem ACTH. Obwohl sich statistisch kein Unterschied zwischen den Abnahmezeiten findet, kann man einen circadianen Rhythmus erkennen. Die höchsten mittleren Aldosteronspiegel werden wie beim Cortisol um 8 Uhr gemessen, die niedrigsten um 24 Uhr. Dies zeigt sich auch daran, daß wir nur in dieser Gruppe eine positive Korrelation mit dem ACTH finden.

1.4.3. Zusammenfassung

Unsere Studie stimmt mit New et al. (92) darin überein, daß die Aldosteronspiegel bei beiden Formen des AGS im Normalbereich Gesunder liegen, mit Limal et al. (69), da wir zwischen einfachem AGS und AGS-SVS keinen signifikanten Unterschied finden, obwohl bei uns die mittleren ALDO-Konzentrationen der Gruppe III (einfaches AGS) zu allen Tageszeiten höher liegen als beim Salzverlustsyndrom. Limals Beobachtung, daß die Aldosteronwerte signifikant höher als bei Normalpersonen sind, können wir nicht bestätigen. Wir finden lediglich in der Gruppe III einen circadianen Rhythmus, wie ihn Lommer et al. (72) für Normalpersonen beschrieben hat, der jedoch statistisch nicht signifikant ist. Beim Salzverlustsyndrom ist keine circadiane Schwankung zu sehen. Einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Konzentrationen von 17-OHP und Progesteron und dem Aldosteron kann man aufgrund der Patienten 8 und 11 vermuten, welche die höchsten Aldosteronwerte unseres Patientengutes aufweisen. Statistisch ergibt sich eine positive Korrelation von 17-OHP und ALDO für die Gruppe II mit $p < 0.01$ und von Progesteron und Aldosteron für Gruppen II und III mit $p < 0.001$ und $p < 0.01$.

Der tageszeitliche Rhythmus des Aldosterons scheint keine Rückschlüsse auf die Güte der Therapie zu erlauben, da vielfältige Faktoren einen Einfluß auf das Aldosteron nehmen. Ob ein gleich-

bleibend hoher Aldosteronspiegel über 24 Stunden Rückschlüsse auf eine schlechte therapeutische Einstellung erlaubt, wäre zu diskutieren. Auf der anderen Seite ist es unbedingt notwendig, immer die Plasma-Renin-Aktivität zu messen, sowie die Natriumexkretion und die Serumelektrolyte, um eine Aussage über die Natriumhomöostase machen zu können.

2. Steroide im 17-Hydroxy-Biosyntheseweg

2.1. 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP)

2.1.1. Literaturüberblick

Seitdem die Messung der Steroidhormone im Plasma mit Hilfe des Radioimmunoassays praktikabel und mit hoher Empfindlichkeit durchgeführt werden kann, beschäftigen sich eine große Anzahl von Untersuchern mit der Messung von Nebennierenrindenhormonen beim Adrenogenitalen Syndrom. Für den 21-Hydroxylasemangel boten sich vor allem die Messung von 17-Hydroxyprogesteron und von Progesteron an, da es zu einem deutlichen Anstieg vor dem Enzymdefekt kommt.

Bald erkannte man, daß 17-OHP einen sehr guten Parameter zur Diagnostik des 21-Hydroxylasemangels darstellt (Strott et al. (128), Barnes und Atherden (5), Atherden und Edmunds (3), Franks (20), Pham-Huu-Trung et al. (105), Petrykowski et al. (104), Schnakenburg et al. (115), Lippe et al. (70), New et al. (92), Hughes et al. (39)). Es wurde versucht, die heterozygoten Genträger durch Bestimmung des 17-OHP-Anstiegs nach ACTH-Stimulation herauszufiltern (13, 67, 75, 79), eine antenatale Diagnostik durch 17-OHP-Bestimmung im Fruchtwasser durchzuführen (42) und AGS-Screeningtests durch die Bestimmung von 17-OHP im Speichel bzw. Kapillarblut von Neugeborenen aufzubauen (38, 43, 100, 108). Weiterhin versucht man schon bald die Qualität der therapeutischen Einstellung an der Höhe der Serumkonzentration von 17-OHP abzulesen. Zu diesem Zwecke wurden die bisher verwendeten Parameter der therapeutischen Einstellung wie z. B. Wachstumskurve, Knochenalter, Pubertätsstadien, Pregnantriol- bzw. 17-Ketosteroidausscheidung im 24-Stunden-Urin mit dem Plasma oder Serum-17-OHP-Progesteronspiegel korreliert. Es zeigten sich einerseits selbst bei klinisch gut eingestellten Patienten erhöhte 17-OHP-Werte, die starken Schwankungen unterliegen, andererseits sind auch bei schlecht eingestellten Patienten Konzentrationen von 100 ng/ml (115, 116) bis 300 ng/ml (74) üblich.

Strott et al. (128) wiesen einen typischen tageszeitlichen Rhythmus des 17-OHP bei Normalpersonen nach, der 8 Uhr-Abendwert betrug nur 40 % des 8 Uhr-Morgenwertes.

Atherden et al. (2) und Barnes (5) konnten bei Patienten mit unbehandeltem AGS einen vergleichbaren Tagesrhythmus erkennen, mit den niedrigsten Werten zwischen 22 und 24 Uhr und den höchsten Werten zwischen 4 und 8 Uhr. In derselben Studie beobachtete Atherden auch eine Tagesrhythmik bei einem behandelten Patienten. Loras (74) bestätigte diesen circadianen Rhythmus. Petrykowsky (104) stellte die Vermutung auf, daß eine Unterdrückung des Rhythmus auf eine Überdosierung mit Glucocorticoiden hinweist und mit Hilfe des Rhythmus die Dosisverteilung über den Tag verbessert werden kann. Aber zunächst war die Erkenntnis wichtig, daß zur Interpretation einer 17-Hydroxyprogesteronkonzentration die Abnahmezeit wesentlich ist.

Ein weiterer wichtiger Faktor, der die 17-OHP-Konzentration beeinflußt, ist der Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme (70). Laut Schnakenburg (117) wird das 17-OHP binnen einer Stunde nach Hydrocortisoneinnahme auf 60 - 20 % des Ausgangswertes supprimiert. Daraus ergibt sich die Schlußfolgerung, daß die Dosisverteilung über den Tag einen erheblichen Einfluß auf die Tagesschwankungen des 17-OHP hat. Schnakenburg et al. (116) verglichen in einer Studie den Einfluß von einmaliger Gabe und circadianer Substitution. Bei einmaliger Gabe des Glucocorticoids am Morgen fiel die 17-OHP-Konzentration im Plasma bis 12 Uhr ab, stieg bis 18 Uhr wieder an, um sehr hohe Morgenwerte zu erreichen. Bei Aufteilung der Dosis auf drei Portionen erfolgte der Anstieg erst nach 24 Uhr und die Morgenwerte waren signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe. Ähnliches zeigten Petersen et al. (102).

Smith et al. (126) untersuchten die unterschiedlichen Auswirkungen von zweimaliger Hydrocortisongabe sowie einer Kombination von Hydrocortison am Morgen und Dexamethason am Abend. Bei zweimaliger Gabe von Hydrocortison erfolgte ein 17-OHP-Anstieg um 14 - 16 Uhr und ein deutlicher Anstieg zwischen 24 und 8 Uhr. Durch die Gabe des langzeitwirkenden Gluco-

corticoids am späten Abend konnte der morgendliche Anstieg zwar erniedrigt, aber ohne Überdosierung nicht verhindert werden. Frisch (21) wies ebenfalls nach, daß auch sehr hohe Dosen den Anstieg nach Mitternacht nicht verhindern können. Laut Pham-Huu-Trung et al. (105) vermag zudem erst eine Dosis von über 20 mg/m²/d Hydrocortison die 17-OHP-Konzentration deutlich zu senken. Nieschlag et al. (94) gelang es durch Anheben der abendlichen Dosis von 20 % auf 38 %, bei nur geringfügiger Erhöhung der Gesamtdosis, die morgendlichen Spitzenwerte zu senken und das Tagesprofil zu verändern (Verhinderung des Anstiegs um 18 Uhr).

Hughes et al. (41) untersuchte die Auswirkungen der Mineralocorticoidtherapie bei AGS mit Salzverlustsyndrom auf die 17-Hydroxyprogesteronkonzentrationen. Patienten, welche trotz adäquater Glucocorticoidtherapie von 25 - 30 mg/m²/d erhöhte Werte hatten, zeigten nach zusätzlicher Gaben von 100 µg Fludrocortison normale 17-OHP-Werte und eine normale Plasma-Renin-Aktivität.
Eine Langzeitstudie von David et al. (17) stellte jedoch die Nützlichkeit der 17-OHP-Bestimmung in der Therapiekontrolle des AGS sehr in Frage, da auch, nach klinischen Kriterien ausreichender Therapie, keine normalen 17-OHP-Plasmakonzentrationen zu messen waren, und zudem starke inter- und intraindividuelle Schwankungen der Tagesrhythmen eine Interpretation der Höhe der Plasmakonzentrationen sehr schwierig gestalten.

Alle diese Studien zeigen deutlich die Abhängigkeit des 17-OHP von der Abnahmezeit, von der Tabletteneinnahme und von Streßsituationen (74). Trotzdem versuchten einige Autoren bestimmte klinische Parameter der Therapiekontrolle mit 17-OHP-Konzentrationen zu korrelieren.

Schnakenburg et al. fanden (115) bei einer einigermaßen adäquaten Therapie 17-OHP-Werte bis 100 ng/ml. Im gleichen Jahr korrelierten Lippe et al. 17-OHP und Progesteronspiegel mit klinischen Parametern der Einstellung und empfahlen 17-OHP-Spiegel von 4 ng/ml als obere Grenze für klinisch gut eingestellte Patienten, schränkten dies jedoch aufgrund der oben angegebenen Einflußfaktoren sehr ein (70). Golden et al. (23) forderten eine

17-OHP-Serumkonzentration bei Abnahme zwischen 13 und 16 Uhr von 2 ng/ml als kritischen Wert. Unsere Arbeitsgruppe nennt 17-OHP-Werte von $<$ 400 ng/ml für gut eingestellte Patienten als tolerierbar. Die Blutabnahme sollte jedoch nicht am Morgen erfolgen, da hier auch bei gut eingestellten Patienten häufig stark erhöhte Konzentrationen gefunden werden. Man sieht also deutlich, wie groß die Schwankungen der empfohlenen, nicht zu überschreitenden, 17-OHP-Konzentrationen sind.

Hughes et al. (40) korrelierte 17-OHP mit den androgenen Hormonen Testosteron und Androstendion, sowie der 17-Ketosteroid- und Pregnantriolausscheidung im 24-Stunden-Urin und stellten fest, daß eine 17-OHP-Serumkonzentration unter 2 ng/ml mit normalen Serumkonzentrationen der androgenen Hormone verbunden war. Bei einm 17-OHP-Wert über 10 ng/ml konnte mit erhöhten androgenen Hormonspiegeln gerechnet werden. Schnakenburg et al. (114) wiesen dies jedoch zurück, indem sie eine schlechte Korrelation mit den Androgenen fanden und die Folgerung zogen, daß aus der absoluten Höhe des 17-OHP im Plasma keine Rückschlüsse auf die Gefahr der Virilisierung gezogen werden können. Neueste Studien von Lee et al. (65), Hendricks et al. (31) und Ilondo et al. (46) bestätigen die Tendenz, daß die einmalige Messung von 17-OHP im Serum schwer zu interpretieren ist und somit einen schlecht verwertbaren Parameter zur Therapiekontrolle des AGS darstellt.

2.1.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die von uns gemessenen 17-OHP-Konzentrationen bei behandelten AGS-Patienten stimmen mit den Werten aus der Literatur gut über ein (2, 3, 5, 21, 23, 28, 31, 39, 44, 69, 70, 76). Der von uns angegebene Normalbereich für gesunde gleichaltrige Kinder ebenfalls (128, 102).
Im Folgenden sollen die drei Patientengruppen getrennt diskutiert werden.

In der Gruppe I stimmt die von uns erhaltene Tagesrhythmik (siehe Abb. 9) mit der in der Literatur beschriebenen, bei

Fraktionierung der Dosis in drei Teile, überein. Bei Patient 2 steigt die Konzentration um 18 Uhr zwischenzeitlich an. Alle 4 Patienten erhielten dreimal täglich um 9, 13, 21 Uhr Prednison (Decortin ^{R}) als Glucocorticoid (siehe Tab. Klinische Daten Nr. 1) und morgens und abends zusätzlich ein Mineralocorticoid. Die Dosisverteilung war 50 : 25 : 25 bei drei Patienten (1, 3, 4). Patient 4 erhielt eine geringere Dosis am Mittag, womit der Anstieg um 18 Uhr gut zu erklären ist, da die endogene Suppression der Steroidsyntese nicht ausreichend zu sein scheint. Die Einstellung der Patienten auf Grund klinischer Parameter war unterschiedlich. Patientin 1 war zum Zeitpunkt der Studie unter guter Kontrolle, sie menstruierte regelmäßig, hatte jedoch erhöhte 17-OHP-Werte bis 50 ng/ml. Die Patienten 2, 3, 4 sind nach klinischen Parametern und dem Pregnantriol im 24-Stunden-Urin sehr schlecht eingestellt, haben auch, wie zu erwarten, stark erhöhte 17-OHP-Werte, die jedoch nicht wesentlich höher als bei Patient 1 liegen. Im Kurvenverlauf läßt sich jedoch kein Unterschied erkennen, der Anstieg des 17-OHP bei Patient 1 ist oben erklärt.

Gruppe II: Als Medikation erhalten die vier Patienten Hydrocortison und Fludrocortison. Wie in der Gruppe I handelt es sich um ein AGS mit Salzverlustsyndrom. Die Patienten 5 und 6 erhalten Hydrocortison in drei Portionen, die Patienten 7 und 8 nur morgens und abens. Die Patienten 5, 6 und 7 kann man als gut eingestellt, Pat. 8 als schlecht eingestellt bezeichnen. Bei Patient 7 und 8 bewirkt die fehlende Glucocorticoiddosis am Mittag einen zwischenzeitlichen Anstieg um 18 Uhr, Patient 5 erhält nur 12,5 % der Dosis am Mittag, dies reicht offenbar nicht aus, um in den Regelkreis einzugreifen und die Hypophyse zu supprimieren. Besondere Aufmerksamkeit verdient Pat. 8. Mit einer Hydrocortisondosis von nur 13.3 mg/m^2/d und 50 % der Dosis am Abend befinden sich die Pregnantriolwerte im 24-Stunden-Urin deutlich oberhalb der zu erstrebenden Grenze für gleichaltrige Kinder (200 - 1200 ug/d), das Knochenalter eilt dem chronologischen Alter um 5.5 Jahre voraus und das 5jährige Kind zeigt beginnende Schambehaarung. So dürften die sehr hohen 17-OHP-Plasmakonzentrationen, sowie der enorme Anstieg um 18 Uhr, die unvollständige Suppression der Hypophyse und somit eine inadäquate Therapie ausdrücken, was auch an den stark erhöhten ACTH-Werten um 8 Uhr (1000 pg/ml) abgelesen werden kann.

In der Gruppe III befinden sich drei Patienten mit einfach virilisierendem adrenogenitalen Syndrom. Die Therapie erfolgt dreimal täglich mit Hydrocortison. Es ist in dieser Gruppe kein tageszeitlicher Rhythmus zu beobachten. Die gemessenen Plasmakonzentrationen sind bei Patient 10 und 11 weitgehend über den Tag gleichbleibend, während Patient 9 ein deutliches Maximum um 8 Uhr zeigt. Diese Patientin ist relativ gut eingestellt und hat vor zwei Monaten zum erstenmal menstruiert, sie erhält im Gegensatz zu den anderen nur 25 % der Dosis am Abend. Patienten 10 und 11 erhalten je 30 bzw. 40 % der Tagesdosis am Abend und sind nach klinischen Kriterien ebenfalls gut eingestellt. Der gut supprimierte Morgenwert würde nach Nieschlags Studien (94) mit der hohen abendlichen Dosis übereinstimmen. Patient 10 erhält eine Hydrocortisondosis von 32.7 mg/m²/d, und es liegt der Schluß nahe, daß diese hohe Dosis den Tagesrhythmus supprimiert.

Wie der Vergleich mit dem Normalkollektiv zeigt, liegen die 17-OHP-Werte aller drei Gruppen um 8 Uhr, 12 Uhr und 24 Uhr signifikant höher. Dies läßt den Schluß zu, daß die Hypophyse ungenügend supprimiert ist, zumal das ACTH ebenfalls stark erhöht ist und positiv mit dem 17-OHP korreliert.
Auf der anderen Seite ist jedoch zur Normalisierung der 17-OHP-Werte im Plasma eine Übertherapie mit Glucocorticoiden erforderlich, welche die Nebenwirkungen der Glucocorticoide bei Langzeiteinnahme, wie z. B. schlechtes Wachstum, in den Vordergrund stellen würden und somit unbedingt vermieden werden muß.

2.1.3. Zusammenfassung

Betrachtet man die circadianen Verläufe unserer Studie im Lichte der Literatur, so findet man viele Berichte hier bestätigt. Der Tagesverlauf des 17-Hydroxyprogesterons schwankt sehr in Abhängigkeit von zeitlicher Medikamenteneinnahme, Dosisverteilung und Qualität der Einstellung und äußeren Streßsituationen.
Man kann von einem circadianen Rhythmus nur bei den Patienten mit AGS-SVS sprechen, deutlich ausgeprägt in der Gruppe I,

in der der 24 Uhr-Wert deutlich niedriger ist, was auf die längere Halbwertszeit des Prednisons zurückzuführen ist. In dieser Gruppe ist die Korrelation mit dem ACTH sehr ausgeprägt. Um also einerseits einen natürlichen tageszeitlichen Rhythmus zu erhalten, sowie andererseits hohe morgendliche Spitzenwerte zu vermeiden, empfiehlt sich eine Aufteilung der Dosis in drei Portionen mit einem abendlichen Anteil von 25 - 30 %.

Aufgrund der von uns erhaltenen individuellen Schwankungen kann man der Meinung zustimmen, daß einzelne Bestimmungen von 17-OHP keine Auskünfte über die Therapiequalität geben, ebensowenig die Höhe der 17-OHP-Plasmakonzentration, da wir auch bei klinisch gut eingestellten Patienten stark erhöhte Werte messen. Die Verwendung eines kritischen Wertes für eine gute Einstellung von 2 ng/ml, wie ihn Golden et al. bei einer Abnahme am Nachmittag vorgeschlagen haben, würde bedeuten, daß alle unsere Patienten schlecht eingestellt sind.

2.2. 11-Desoxycortisol (S)

2.2.1. Literaturüberblick

11-Desoxycortisol entsteht durch die 21-Hydroxylierung des 17-Hydroxyprogesterons. So ist zu erwarten, daß es bei AGS im Serum erniedrigt ist. Dörr et al. (19) fanden für gesunde Kinder von 5 - 15 Jahren Plasma-11-Desoxycortisolkonzentrationen von 0.20 - 1.50 ng/ml, welche nach ACTH-Stimulation signifikant ansteigen, im Dexamethasonhemmtest abfielen und vor allem im Metopirontest deutlich anstiegen.
New und Seaman (90), welche als erste die S-Sekretionsrate für normale Erwachsene und 2 Kinder mit einfach virilisierendem AGS bestimmten, fanden für Erwachsene eine Sekretionsrate von 0.26 mg/m²/d, welche nach ACTH um das 8fache und nach Metopiron um das 100fache anstieg, nach Dexamethason auf 0.04 mg/m² absank. Die 2 Patienten mit einfachem AGS wiesen eine normale S-Sekretionsrate auf, die jedoch nach ACTH geringer als bei Normalpersonen anstieg und durch Dexamethason in den unteren Normalbereich supprimiert wurde. Gupta et al. (28) bezogen das S zur Definition des "F-Pathways" mit ein, (siehe Seite 58) und zeigten einen im Vergleich zu Normalpersonen erniedrigten Anstieg von 11-Desoxycortisol nach ACTH-Gabe bei einfach virilisierendem AGS sowie bei AGS mit Salzverlust.

Wir können mit der Chromatographie 11-Desoxycortisol und 21-Desoxycortisol nicht trennen. In unserem Radioimmunoassay hat der Antikörper gegen 11-Desoxycortisol eine Kreuzreaktion von 10 % mit dem 21-Desoxycortisol, deshalb soll hier noch kurz auf das 21-Desoxycortisol eingegangen werden.

21-Desoxycortisol entsteht über einen alternativen Stoffwechselweg durch Hydroxylierung am C-11-Atom des 17-OHP. Wie Franks (20) und auch Loriaux et al. (76) zeigten, ist es bei 21-Hydroxylasemangel um das ca. 100fache des Normalwertes auf 20 - 169 ng/ml (20) erhöht. Dies ist durch den enormen Anfall an 17-OHP zu erklären, welches nun über diesen alternativen Stoffwechselweg leicht zum 21-Desoxycortisol metabolisiert werden kann. So können diese sehr hohen 21-Desoxycortisolwerte bei ca. 10 % Kreuzreaktion die Meßwerte des 11-Desoxycortisol falsch positiv beeinflussen.

2.2.2. Diskussion unserer Ergebnisse

Die von uns gemessenen 8 Uhr-Werte aller Patienten streuen von 0.38 - 37.0 ng/ml und liegen somit zu allen Tageszeiten um ein Vielfaches über dem Normalbereich (siehe Abb. 12). Da wir aber erniedrigte bis normale S-Werte erwarten, können wir davon ausgehen, daß diese stark erhöhten S-Werte auf die anfallenden 21-Desoxycortisolkonzentrationen zurückzuführen sind.

Der tageszeitliche Rhythmus von 11-Desoxycortisol sowie 21-Desoxycortisol ist in der Vergangenheit noch nicht studiert worden. Da es sich um Stoffwechselprodukte des 17-OHP handelt, ist anzunehmen, daß ihr Verlauf dem des 17-OHP ähnelt.

In der Gruppe I finden wir signifikant die höchsten mittleren S-Konzentrationen jeweils um 8 Uhr morgens, gefolgt von einem Abfall im Laufe des Tages und niedrigsten Werten um 24 Uhr. Dies entspricht exakt dem Kurvenverlauf des 17-OHP in dieser Gruppe.

Gruppe II zeigt ein ähnliches Verhalten, mit den höchsten mittleren S-Werten um 8 Uhr. Die Parallelität zu den 17-OHP-Werten wird besonders deutlich, wenn wir Patient 6 und 8 gesondert betrachten, wo 17-OHP und S zu den gleichen Zeiten niedrigste bzw. höchste Werte der Gruppe aufweisen und bei denen die Kurven der beiden Hormone fast parallel verlaufen.

Auch in der Gruppe III beobachten wir das gleiche; besonders der tageszeitliche Rhythmus des Patienten 9 zeigt einen sehr identischen Verlauf mit der Kurve des OHP.

Es ergibt sich also bei allen drei Gruppen ein circadianer Rhythmus, der dem des 17-OHP ähnlich ist. Alle drei Gruppen zeigen eine signifikant positive Korrelation mit dem ACTH, dies bedeutet, daß die 11-Desoxycortisolsynthese ACTH-abhängig verläuft, und würde die dem 17-OHP identischen Kurvenverläufe erklären.

2.2.3. Zusammenfassung

Wir vermuten, daß es sich bei den gemessenen Plasmakonzentrationen zum größten Teil um 21-Desoxycortisol handelt, da vor allem der metabolische Schritt zwischen 17-OHP und 21-Desoxycortisol ungehindert ablaufen kann und das riesige Substratangebot für die anfallende Produktmenge verantwortlich ist, während zwischen 17-OHP und S der Enzymdefekt liegt. Die fast parallelen Verläufe von 17-OHP und S könnten auf diese Weise erklärt werden, andererseits bestärkt die positive Korrelation von S mit ACTH ebenfalls diese Theorie. Der beobachtete circadiane Rhythmus gleicht dem anderer ACTH-abhängiger Hormone.

Auf der anderen Seite muß hier noch die Theorie diskutiert werden, ob die beim AGS anfallenden Androgene die 11ß-Hydroxylase in der Zona fasciculata hemmen, somit die Metabolisierung von 11-Desoxycortisol zum Cortisol behindert wird und sich dadurch das 11-Desoxycortisol geringfügig anstaut.

Der um 24 Uhr statistisch signifikant höhere S-Spiegel der Gruppe III kann durch die sehr hohen S-Konzentrationen des Patienten 11 erklärt werden, durch den der Mittelwert bei diesem kleinen Stichprobenumfang stark verfälscht wird.

2.3. Cortisol (F)

2.3.1. Literaturüberblick

Schon Bongiovanni und Eberlein (8) fanden 1958 eine erniedrigte Cortisolproduktionsrate beim congenitalen adrenogenitalen Syndrom mit 21-Hydroxylasemangel. Im Gegensatz dazu kamen Degenhardt et al. (18) zu dem Ergebnis, daß die Cortisolsekretionsrate beim AGS im Normalbereich (12 - 33 ng/m²/d) liegt und nach ACTH-Gabe beim Salzverlustsyndrom nur gering, beim einfach virilisierenden AGS jedoch auf das 3fache ansteigt. New und Seaman (90) sowie Loras et al. (73) stellten fest, daß bei einfach virilisierendem AGS die basale, im unteren Normalbereich liegende Cortisolsekretionsrate nach ACTH nicht oder nur inadäquat ansteigt, während bei AGS-SVS sie überhaut nicht meßbar war. Kenny hatte (53) in seinen Studien eine mit zunehmendem Alter ansteigende Cortisolproduktionsrate bei normalen gesunden Kindern gefunden (bis 16.5 mg/m²/d).

Hillman et al. (32) gaben für Neugeborene eine Plasma-Cortisolkonzentration von ca. 5.9 ug/100 ml an. Sippell et al. (125) fanden niedrigste Plasmacortisolwerte bis zum 3. Lebensmonat, anschließend stieg die Cortisolkonzentration bis zum 1. Lebensjahr an, um konstante Werte von 21.7 - 184.0 ng/ml für die restliche Kindheit zu erreichen.

Pham-Huu-Trung bestimmte (105) Cortisolplasmakonzentrationen beim AGS und fand stark erniedrigte Werte sowohl bei unbehandelten als auch bei behandelten Patienten, was auch von mehreren anderen Autoren bestätigt wurde (Kowarski et al. (62), West et al. (139)). Franks (20) fand für unbehandelte Patienten mit Salzverlustsyndrom niedrigere Werte als für Patienten mit einfachem AGS, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant,und bei allen niedriger, als bei Normalpersonen. Die Cortisolplasmakonzentration stieg bei einem Patienten mit Cortison-Acetat-Therapie an, während es bei einem Patienten nach Prednisongabe weiter abfiel. West et al. (139) fanden bei unbehandelten Patienten konstant niedrigere Werte bei Salzverlustsyndrom, als bei einfachem AGS.

Piro et al. (109), De Lacerda et al. (66), Lommer et al. (72), Gutai et al. (29), Sulon et al. (130) und Vagnucci et al. (133) untersuchten den Tagesryhthmus des Cortisols bei Normalpersonen. Sie fanden übereinstimmend einen 24-Stunden-Rhythmus mit höchsten Werten am Morgen (zwischen 8 Uhr und 13 Uhr, je nach Autor unterschiedliche Grenzen) und niedrigste Werte zwischen 21 Uhr und 1 Uhr nachts. Lommer et al. (72) fügten hinzu, daß durch Dexamethason der Rhythmus unterdrückt werden kann, Gutai et al. (29) fanden eine enge Korrelation mit dem 17-OHP-Rhythmus.

Nun machte man sich daran, die Frage zu beantworten, ob der circadiane Rhythmus, den man bei Normalpersonen fand, auch beim AGS zu finden sei, zumal schon bekannt war, daß das 17-Hydroxyprogesteron einen von der Therapie beeinflußten 24-Stunden-Rhythmus zeigte. Kowarski et al. (62) konnten in ihren Untersuchungen niedrigste Werte zwischen 16 Uhr und 4 Uhr und höchste F-Konzentrationen zwischen 4 Uhr und 16 Uhr bei Normalpersonen messen. Auf der anderen Seite fanden West et al. (139), welche die Tagesprofile von unbehandelten Patienten mit AGS-SVS und einfach virilisierendem AGS verglichen, daß die Cortisolwerte beim einfachen AGS sich im unteren Normalbereich befanden und nachts etwas anstiegen, während die Cortisolwerte beim AGS mit Salzverlustsyndrom signifikant niedriger als beim einfach virilisierenden AGS waren und auch nachts konstant niedrig blieben. So fanden sie lediglich einen gering ausgeprägten circadianen Rhythmus für das einfache AGS, der dem von Normalpersonen vergleichbar war.

Smith et al. (126) untersuchten 1980 die Wirkung der Glucocorticoidtherapie auf den Tagesverlauf und bestätigten die von Bacon et al. (4) für die Gesamtglucocorticoide gemachte Beobachtung, daß die gemessenen Plasmacortisolgipfel jeweils zeitlich mit der Hydrocortisongabe auftraten. So erfolgt schon kurze Zeit nach Medikamenteneinnahme ein Anstieg der Cortisolkonzentration, dessen Höhe von der Medikamentendosis abhängig war, nur geringe Zeit anhielt und ebenso schnell wieder auf die Ausgangswerte absank. Sowohl bei abendlicher Gabe von Hydrocortison oder auch Dexamethason wurden nachts (nach 24 Uhr) unterhalb des Normalbereichs liegende Cortisolwerte gemessen. Nach dreitägiger

Therapiepause sank der Cortisolspiegel im Plasma ab, es war entweder ein schwacher Rhythmus oder kein Rhythmus zu erkennen.

So fanden auch Frisch et al. (21) beim einfach virilisierenden AGS ohne Therapie einen noch gering ausgeprägten normalen Rhythmus mit jedoch insgesamt erniedrigten Plasmakonzentrationen, sowie bei Therapie eine Abhängigkeit der gemessenen Cortisolspiegel von der Hydrocortisongabe.

2.3.2. Diskussion unserer Ergebnisse

Die von uns gemessenen Cortisolkonzentrationen liegen um 8 Uhr für alle drei Gruppen unterhalb des Normalbereichs unserer Kontrollgruppe. Die Cortisolwerte der Gruppen II und III liegen im wieteren Tagesverlauf innerhalb des Streubereiches des Normalkollektivs, während die Werte der Gruppe I um 12 und 24 Uhr signifikant niedriger als die des Normalkollektivs sind.

In der Gruppe I, in der es sich um Patienten mit Salzverlustsyndrom handelt, wurde als Glucocorticoid das länger wirkende Prednison sowie als Mineralocorticoid Fludrocortison verwendet. Alle vier Patienten erhielten die Glucocorticoiddosis in drei Portionen, den Hauptteil am Morgen um 9 Uhr. Prednison hat eine Plasmahalbwertszeit von ungefähr 200 Minuten, um Vergleich zum Cortisol eine Glucocorticoidwirkung von 4.0 und eine Mineralocorticoidwirkung von 0.6. Es unterscheidet sich strukturell vom Cortison durch eine Doppelbindung zwischen C 7 und C 8, vom Cortisol ebenso durch diese Doppelbindung, und zusätzlich durch eine fehlende Hydroxylgruppe am C 11-Atom.

Der circadiane Rhythmus der individuellen und mittleren Cortisolkonzentrationen gleicht sehr dem unseres Normalkollektivs. Wir messen die höchsten mittleren Cortisolwerte um 8 Uhr und 12 Uhr und die niedrigsten um 24 Uhr. Da es keine Kreuzreaktionen unseres Antikörpers gegen Cortisol mit dem Prednison gibt, ist der Verlauf der Cortisolwerte unabhängig von der Medikamenteneinnahme zu sehen, es scheint also einen endogenen circadianen Rhythmus bei AGS-SVS unter Prednison zu geben. Man findet jedoch keine signifikante Korrelation mit dem ACTH, was vielleicht seinen Grund darin hat, daß wird das ACTH nicht bei allen Patienten der

Gruppe gemessen haben.

Die Cortisolwerte liegen zu allen gemeinsamen Tageszeiten signifikant unterhalb dem Normalbereich unserer Vergleichsgruppe, in diesem Punkt stimmen wir also mit der Literatur überein, während bisher kein circadianer Rhythmus für das Salzverlustsyndrom gefunden wurde. Es liegt aber derzeit keine Untersuchung vor, in der der circadiane Rhythmus von Patienten mit Salzverlustsyndrom unter Prednisontherapie betrachtet wurde.

In der Gruppe II, bei der es sich ebenso wie in Gruppe I um Patienten mit Salzverlustsyndrom handelt, verwendeten wir Hydrocortison zur Substitutionstherapie. Es ist ein kurz wirkendes Glucocorticoid mit einer Plasmahalbwertszeit von ca. 110 Minuten. Da es mit dem Cortisol identisch ist, wird es als Cortisol auf der Sephadex-LH 20-Säule eluiert. Patient 5 und 6 erhielten die Dosis in drei Portionen (50 bzw. 66 % morgens), Patient 7 und 8 die Dosis nur morgens und abends. Der Kurvenverlauf kann durch die Hydrocortisontherapie erklärt werden. Wir messen bei den Patienten 5, 6 und 8 deutlich die höchsten Werte um 12 Uhr, bei Patient 5, 7 und 8 auch sehr hohe Werte um 24 Uhr. Aufgrund der bisherigen Beobachtungen müßte man bei Patient 5 und 6, die auch mittags ihre Glucocorticoiddosis erhalten, einen dritten Anstieg am Nachmittag sehen. Der Abstand zwischen Medikamenteneinnahme um 13 Uhr und Blutentnahme um 18 Uhr beträgt jedoch 5 Stunden, so daß das Hydrocortison mit seiner Halbwertszeit von 110 Minuten schon zum größten Teil verstoffwechselt ist.

Der sehr hohe erste 8 Uhr-Wert von Patient 7 hat seine Ursache darin, daß dem Patienten an diesem Tag das Glucocorticoid schon 30 Minuten vor der Blutentnahme verabreicht wurde, und beweist zudem den prompten Anstieg des Plasmacortisols nach Hydrocortisongabe.

Der Kurvenverlauf unterscheidet sich also deutlich von dem unseres Normalkollektivs. Um 8 Uhr liegen die Cortisolwerte der Patienten bis auf Patient 7 unterhalb, um 12 Uhr jedoch oberhalb des Normalkollektivs. Wir messen also nicht den endogenen Rhythmus des Cortisols, sondern falsch positiv das verabreichte Hydrocortison. So ergibt sich auch keine positive Korrelation mit dem ACTH.

In der Gruppe III können wir leider nur 2 Patienten mit einfach virilisierendem AGS besprechen, da aus technischen Gründen das Cortisol von Patient 9 nicht gemessen werden konnte.
Beide Patienten erhielten als Therapie Hydrocortison, verteilt auf drei Portionen, 15 - 10 - 10 mg (Pat. 10) bzw. 5 - 2.5 - 2.5 mg (Pat.. 11). Bei Patient 11 sehen wir zwei Gipfel um 12 Uhr und 24 Uhr, was sich mit unseren Beobachtungen in der Gruppe II deckt. Patient 10 hat einen sehr niedrigen Wert um 8 Uhr, der bei der Abnahme um 12 Uhr um das 150fache angestiegen ist. Er erhält aber auch morgens die dreifache Dosis im Vergleich zu Patient 11, dafür eine prozentual niedrige Abenddosis, so daß der Cortisolwert um 8 Uhr vielleicht die geringe endogene Restaktivität der F-Produktion wiederspiegelt.
Um 24 Uhr sehen wir bei Patient 11 keinen Anstieg, jedoch einen noch hohen Wert um 8 Uhr am zweiten Tag. So liegt der Schluß nahe, daß dieser Patient die abendliche Dosis erst nach 24 Uhr erhalten hat.

Die Patienten der Gruppen II und III haben im Durchschnitt wesentlich höhere F-Spiegel als Gruppe I (siehe Ergebnisse Seite 42). Daraus ziehen wir den Schluß, daß die F-Spiegel der Gruppe I noch die endogene Restsyntheseleistung von Cortisol darstellen, der circadiane Rhythmus der Gruppen II und III zu allen Zeiten medikamentös bedingt ist.

2.3.3. Zusammenfassung

Wir finden in der Gruppe I (AGS-SVS, Prednison) einen circadianen Rhythmus, der dem unseres Normalkollektivs und dem in der Literatur gefundenen 24- Stunden-Rhythmus von normalen Erwachsenen entspricht. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu West et al. (139), die nur für unbehandelte Patienten mit einfachem AGS einen circadianen Rhythmus fanden. Es sind aber bisher noch keine Beobachtungen über den Tagesverlauf des Cortisols bei AGS-SVS unter Prednisontherapie bekannt.

Unsere Beobachtungen in den Gruppen II und III entsprechen durchaus denen anderer Untersucher (Smith et al. (126), Bacon et al. (4), Frisch et al. (21), welche ebenfalls eine direkte Beziehung zwischen Hydrocortisongabe und Plasmacortisolkonzentrationen fanden, d. h., die im Plasma gemessenen Cortisolwerte entsprechen dem Zeitpunkt und in der Höhe der Hydrocortisondosis, der Rhythmus ist also medikamentös bedingt und zeigt keine Ähnlichkeit mit dem endogenen Rhythmus des Cortisols.

2.4. Cortison (E)

2.4.1. Literaturüberblick

Cortison steht im Gleichgewicht mit Cortisol. Es entsteht durch Dehydrogenierung am C 11-Atom aus dem Cortisol im 17-Hydroxy-Biosyntheseweg der Nebennierenrinde und in der Leber.
Hillmann et al. (32) fanden bei Neugeborenen eine Plasmacortisonkonzentration von 42 ng/ml. Sippell et al. (125) bestimmten mit der gleichen Meßmethode, mit der wir unsere Daten gemessen haben, das Cortison im Kindesalter und bei Erwachsenen. Sie fanden einen konstanten Aball von der Geburt von 73.7 ng/ml bis auf 10 ng/ml im Alter von 5 Jahren. Während der weiteren Kindheit blieb das Cortison konstant bei 15 ng/ml. Es verhält sich also mit dem Alter anders als das Cortisol.

2.4.2. Diskussion unserer Ergebnisse

Die Cortisonspiegel unseres Normalkollektivs zeigen einen endogenen Rhythmus mit höchsten Cortisonwerten in den Morgenstunden (4 Uhr und 8 Uhr) und niedrigsten am Abend (20 Uhr und 24 Uhr).
Die von uns gemessenen Cortisonkonzentrationen liegen um 8 Uhr für alle drei Gruppen statistisch signifikant unterhalb denen des Normalkollektivs, um 12 Uhr liegen die Cortisonwerte der Gruppe I signifikant niedriger, der Gruppe II signifikant höher als die Vergleichspersonen. Um 24 Uhr liegen alle drei Gruppen mit ihren Cortisonwerten im Streubereich des Normalkollektivs.

In der Gruppe I kann man, ausgehend von den niedrigsten Werten, gemessen um 8 Uhr, einen Anstieg um 12 Uhr mit gleichbleibenden Werten über den weiteren Tag sehen. Es ist also kein circadianer Rhythmus wie bei Cortisol zu sehen. Zudem finden wir keinen Unterschied zwischen gut bzw. schlecht eingestellten Patienten. Da ein Gleichgewicht zwischen F und E bestehen soll, vermuten wir, daß zugunsten von F, das für den Regelkreis das wichtigere Hormon ist, keine Umwandlung zum E erfolgt.

Bei Betrachtung der Kurvenverläufe in der Gruppe II drängt sich sofort der sehr ähnliche Verlauf wie beim Cortisol auf. Wir finden niedrige 8 Uhr-Werte und deutlich erhöhte Werte um 12 Uhr bzw. 24 Uhr. Wie schon beim Cortisol ist der erste 8 Uhr-Wert des Patienten 7 sehr hoch. Es liegt nahe, daß das exogen zugeführte Hydrocortison in der Leber zu Cortison verstoffwechselt wird und deshalb abhängig von der Therapie die Cortisonkonzentrationen ansteigen. So ergibt der Vergleich von F und E eine signifikant positive Korrelation für die Gruppe III ($2p < 0.001$), während für die anderen 2 Gruppen keine Zusammenhänge festzustellen sind.

In der Gruppe III finden wir ebenfalls einen sehr ähnlichen Verlauf wie bei Cortisol. So vermissen wir auch hier einen Anstieg des Cortisonspiegels um 24 Uhr wie beim Cortisol.
Da die Patienten dieser Gruppe ebenfalls mit Hydrocortison behandelt werden, treffen die gleichen Aussagen wie für die Gruppe II zu.

2.4.3. Zusammenfassung

Die Therapie mit Hydrocortison scheint sich auch hier wie beim Cortisol auf die gemessenen Cortisonspiegel auszuwirken. Da jedoch chromatographisch Hydrocortison nicht mit Cortison eluiert wird, messen wir sicher Cortison, welches aus der peripheren Umwandlung des verabreichten Hydrocortisons in der Leber entsteht.
Im Gegensatz zu Cortisol finden wir bei Cortison in der Gruppe I keinen endogenen Rhythmus.

E ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden bei 11 Kindern (8 Mädchen, 3 Knaben) mit congenitalem adrenogenitalem Syndrom (AGS) mit 21-Hydroxylasemangel gleichzeitig die Plasmakonzentrationen von Progesteron, 11-Desoxycorticosteron, Corticosteron, Aldosteron, 17-Hydroxyprogesteron, 11-Deoxycortisol, Cortisol und Cortison mittels Sephadex-LH 20-Säulenchromatographie und anschließendem Radioimmunoassay bestimmt. Die Blutabnahmen erfolgten jeweils um 8 Uhr, 12 Uhr, 18 Uhr, 24 Uhr und 8 Uhr.
Als Vergleichsgruppe dienten uns 9 gesunde Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung.

Da wir von den 8 Patienten mit AGS-SVS je 4 mit Prednison und Fludrocortison bzw. Hydrocortison und Fludrocortison therapierten, die 3 Patienten mit einfachem AGS nur mit Hydrocortison, haben wir drei Gruppen gebildet:
Gruppe I: AGS-SVS (Therapie: Prednison und Fludrocortison),
Gruppe II: AGS-SVS (Therapie: Hydrocortison und Fludrocortison),
Gruppe III: AGS (Therapie: Hydrocortison).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluß der Therapie auf den circadianen Rhythmus der oben aufgezählten Steroide herauszufinden und zu klären, ob die gleichzeitige Bestimmung der Steroide im 17-Desoxy- bzw. 17-Hydroxybiosyntheseweg eine Möglichkeit bietet, die Qualität der Therapie zu verbessern.

Ergebnisse:

1. Die gleichzeitige Bestimmung der 8 Steroidhormone über 24 Stunden ist zu aufwendig für die Therapiekontrolle, es lassen sich jedoch gute Aussagen über den Regelkreis machen.

2. Wir finden einen circadianen Rhythmus für das Progesteron mit signifikant positiver Korrelation mit dem ACTH beim AGS-SVS. Die Güte der Therapie kann nicht aus der Höhe einer einzelnen Progesteronkonzentration abgelesen werden, eine Unterscheidung zwischen AGS und AGS-SVS ist mit Hilfe des Progesterons nicht möglich.

3. Die gefundenen normalen bis leicht erhöhten DOC-Konzentrationen und die Parallelität des Tagesverlaufes mit dem Progesteron sprechen für die Theorie der peripheren Umwandlung vom P zum DOC, die ACTH-unabhängig erfolgt.

4. Die Corticosteronspiegel zeigen in allen drei Gruppen einen deutlichen circadianen Rhythmus mit höchsten 8 Uhr-Morgen-Werten.

5. Das Aldosteron zeigt beim einfach virilisierenden AGS einen circadianen Rhythmus mit einer signifikant positiven Korrelation mit dem ACTH. Die Aldosteronkonzentrationen liegen für alle drei Gruppen im Normalbereich.

6. Der Verlauf der 17-Hydroxyprogesteronkonzentrationen ist abhängig von der Corticoideinnahme, mit supprimierten Werten kurz nach der Einnahme. Das Tagesprofil des 17-OHP gibt genaue Auskünfte über den Regelkreis, während Einzelwerte für die Therapiekontrolle unbrauchbar sind.

7. Ein deutlicher circadianer Rhythmus mit einer signifikant positiven Korrelation zum ACTH zeigt sich beim 11-Desoxycortisol. Aufgrund von Kreuzreaktionen des Antikörpers messen wir das 21-Desoxycortisol mit.

8. Unter Hydrocortisontherapie messen wir das exogen zugeführte Cortisol, mit höchsten Werten kurze Zeit nach Einnahme. Unter Prednisontherapie finden wir einen endogenen Rhythmus mit höchsten Werten um 8 Uhr.

9. Das exogen zugeführte Hydrocortison wird im Körper zu Cortison umgebaut, so daß das Cortisontagesprofil ebenfalls von der Medikamenteneinnahme abhängig ist.

F ANHANG

Verzeichnis der Abbildungen

		Seite
Abb. 1	Biosynthese der adrenalen Steroide	3
Abb. 2	24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von Progesteron	18
Abb. 3	Vergleich der Plasmakonzentrationen von Progesteron zwischen Normalkollektiv und AGS-Patienten	19
Abb. 4	24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von 11-Desoxycorticosteron	22
Abb. 5	Vergleich der Plasmakonzentrationen von DOC zwischen Normalkollektiv und AGS-Patienten	23
Abb. 6	24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von Corticosteron	26
Abb. 7	Vergleich der Plasmakonzentrationen von B zwischen Normalkollektiv und AGS-Patienten	27
Abb. 8	24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von Aldosteron	30
Abb. 9	24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von 17-Hydroxyprogesteron	34
Abb. 10	Vergleich der 17-OHP-Plasmakonzentrationen zwischen Normalkollektiv und AGS-Patienten	35
Abb. 11	24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von 11-Desoxycortisol	39
Abb. 12	Vergleich der Plasmakonzentrationen von S zwischen Normalkollektiv und AGS-Patienten	40
Abb. 13	24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von Cortisol	43
Abb. 14	Vergleich der Plasmakonzentrationen von F zwischen Normalkollektiv und AGS-Patienten	44
Abb. 15	24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von Cortison	47

Seite

Abb. 16 Vergleich der Plasmakonzentrationen von E zwischen Normalkollektiv und AGS-Patienten 48

Abb. 17 24-Stunden-Tagesprofile der Plasmakonzentrationen von ACTH 51

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1 Klinische Daten der Patienten 13

Tab. 2 Plasmakonzentrationen von Progesteron 17

Tab. 3 Plasmakonzentrationen von 11-Desoxycorticosteron 21

Tab. 4 Plasmakonzentrationen von Corticosteron 25

Tab. 5 Plasmakonzentrationen von Aldosteron 29

Tab. 6 Plasmakonzentrationen von 17-Hydroxyprogesteron 33

Tab. 7 Ergebnisse der Korrelation der 17-OHP-Spiegel von Normalkollektiv mit den Patientengruppen 32

Tab. 8 Plasmakonzentrationen von 11-Desoxycortisol 38

Tab. 9 Plasmakonzentrationen von Cortisol 42

Tab. 10 Plasmakonzentrationen von Cortison 46

Tab. 11 Plasmakonzentrationen von ACTH 50

Tab. 12 Ergebnisse der Korrelation von ACTH mit den einzelnen Steroiden 52

Literaturverzeichnis

1 ANTONIPILLAI, I.; MOGHISSI, E.; FRASIER, S.D.; and HORTON, R.:
The origin of plasma deoxycorticosterone in the syndrom of congenital adrenal hyperplasia and in acute states of adrenocorticotropin excess.
J. Clin. Endocr. Metab. 57 : 580-584 (1983)

2 ATHERDEN, S.M.; BARNES, N.D.; and GRANT D.B.:
Circadian variations in plasma 17-hydroxy-progesterone in patients with congenital adrenal hyperplasia
Arch. Dis. Childh. 47 : 602 - 604 (1972)

3 ATHERDEN, S.M.; and EDMUNDS, A.T.:
Plasma 17-hydroxyprogesterone in newborn infants with congenital adrenal hyperplasia and in infants with normal adrenal function
Arch. Dis. Childh. 49 : 192 (1974)

4 BACON, G.E.; SPENCER, M.L. and KELCH, R.P.:
Effect of cortisol treatment on hormonal relationships in congenital adrenal hyperplasia
Clinic. Endocr. 6 : 113 - 126 (1977)

5 BARNES, N.D.; and ATHERDEN, S.M.:
Diagnosis of congenital adrenal hyperplasia by measurement of plasma 17-hydroxyprogesterone
Arch. Dis. Childh. 47 : 62 - 65 (1972)

6 BARTTER, F.C.; HENKIN, R.I.; and BRYAN, G.T.:
Aldosterone hypersecretion in "Non salt losing" congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Invest. 47 : 1742 - 1752 (1968)

7 BARTTER, F.C.: Adrenogenital syndromes: From physiology to chemistry (1950 - 1975) (In "Congenital Adrenal Hyperplasia" C.P.A. Lee, L.P. Plotnick, A.A. Kowarski, and C.J. Migeon eds.), pp 9 - 18 Univers. Park Press, Baltimore, Maryland 1977

8 BONGIOVANNI, A.M.; and EBERLEIN, W.R.: Defective steroidal biogenesis in congenital adrenal hyperplasia Pediatrics 21 : 661 (1958)

9 BROOK, C.G.D.; ZACHMANN, M.; PRADER, A. and MURSET, G.: Experience with long term therapy in congenital adrenal hyperplasia J. Pediatrics 85 : 12 - 19)1974)

10 BROOK, C.G.D.: Clinical Paedriatric Endocrinology Chapter 25, pp 453 - 464 Blackwell scientific publications, 1981

11 CACCIARI, E.; BALSAMO, A.: Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia using a microfilter paper method for 17-hydroxyprogesteron radioimmunoassay Hormone Research 16 : 4 - 9 (1982)

12 CANALIS, E.; CALDARELLA, A.M. and REARDON, G.E.: Serum cortisol and 11-desoxycortisol by liquid chromatography: clinical studies and comparison with radioimmunoassay Clin. Chemistry 25 : 1700 - 1703 (1979)

13 CHILD, D.F.; BU'LOCK, D.E.; HILLIER, V.F. and ANDERSON, D.C.: Heterogenety in adrenal steroidgenesis in normal men or women Clin. Endocr. 11 : 383 - 389 (1979)

14 CHILD, D.F.; BU'LOCK, D.E.:
Adrenal steroidgenesis in heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency
Clin. Endocr. 11 : 391 - 398 (1979)

15 CONWAY, D.J.; ANDERSON, D.C. and BU'LOCK, D.E.:
The steroid response to controlled adrenal stimulation in congenital adrenal hyperplasia
Clin. Endocr. 16 : 215 - 226 (1982)

16 DAESCHNER, G.L.:
Adrenal cortical adenoma arising in a girl with congenital adrenogenital syndrome
Pediatrics 36 : 140 (1965)

17 DAVID, M.; GHALI, I.; GILLET, P.; DAVID, L.; BERTRAND, J.; FRANCIS, R. and JEUNE, M.:
Management of congenital adrenal hyperplasia by determination of plasma testosterone, 17-hydroxyprogesterone and adrenocorticotropic hormone levels and plasma renin activity
A comparison with the classic method based on urinary steroids determination
in: Congenital Adrenal Hyperplasia
University Park Press; Baltimore-London-Tokyo 1975, pp 183 - 194

18 DEGENHARDT, H.J.; VISSER, H.K.A.; WILMINK, R. and CROUGHS, W.:
Aldosterone and cortisol-secretion-rates in infants and children with congenital adrenal hyperplasia suggesting different 21-hydroxylation defects in salt-losers an non-salt-losers
Acta Endocrinologica 48 : 587 - 601 (1965)

19 DOERR, H.G.; SIPPELL, W.G.; BIDLINGMAIER, F.; KNORR, D.:
Plasma 11-Deoxycortisol during infancy and childhood
in Vorbereitung

20 FRANKS, R.C.: Plasma 17-hydroxyprogesterone, 21-deoxycortisol and cortisol in congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endocr. Metab. 39 : 1099 (1974)

21 FRISCH, H.; PARTH, K.; SCHOBER, E. and SWOBODA, W.:
Circadian patterns of plasma cortisol, 17-hydroxyprogesterone and testosterone in congenital adrenal hyperplasia
Arch. Dis. Childh. 56 : 208 - 213 (1981)

22 FUKUSHIMA, D.K.; NISHINA, T.; WU, R.H.K.; HELLMAN, L. and FINKELSTEIN, J.W.:
Rapid assay of plasma 21-deoxycortisol and 11-deoxycortisol in congenital adrenal hyperplasia
Clin. Endocr. 10 : 367 - 375 (1979)

23 GOLDEN, M.P.; LIPPE, B.M.; KAPLAN, S.A.; LAVIN, N. and SLAVIN, J.:
Management of congenital adrenal hyperplasia using serum dihydroepiandrosteron and 17-hydroxyprogesteron concentrations
Pediatrics 61 : 867 - 871 (1978)

24 GODARD, C.; RIONDEL, A.M.; VEYRAT, R.; MEGEVAND, A.; MULLER, A.F.:
Plasma renin activity and aldosteron secretion in congenital adrenal hyperplasia
Pediatrics 41 : 883 - 896 (1968)

25 GOLDER, W.A.; SIPPELL, W.G.:
Sephadex LH-20 multiple column chromatography for the simultaneous separation of progesterone, deoxycorticosteron and 17-hydroxyprogesterone from small plasma samples
J. Chromatogr. 123 : 293 (1976)

26 GRABER, A.L.; GIVENS, J.R.; WENDELL, E.; NICHOLSON, E.; ISLAND, D.P.; LIDDLE, G.W.:
Persistence of diurnal rhythmicity in plasma ACTH concentrations in cortisol deficient patients
J. Clin. Endocr. 25 : 804 (1965)

27 v. GRAEF: Enzymdefekte bei der Biosynthese der Steroidhormone
Dt. mediz. Wochenschr. 98 : 1299 - 1304 (1973)

28 GUPTA, D.; RAGER, K.; KLEMM, W.; and ATTANASIO, A.:
Diagnosis and management of congenital
adrenal hyperplasia
Congenital Adrenal Hyperplasia
University Park Press, Baltimore 1975
pp 283 - 299

29 GUTAI, J.P.; KOWARSKI, A.; MIGEON, C.J.:
Twentyfour hour integrated concentrations of
progesterone, 17-hydroxyprogesterone and cortisol
in normal male subjects
J. Clin. Endocr. Metab. 44 : 116 (1977)

30 HAMURI, G.J.; SERBIN, R.A.; KRUGER, F.A.:
Does adrenocortical hyperplasia results in adreno-
cortical carcinoma
New Engl. J. Med. 257 : 1153 (1957)

31 HENDRICKS, S.A.; LIPPE, B.M.; KAPLAN, S.A.; LAVIN, N.; MAYES, D.M.:
Urinary and serum steroid concentrations in
the management of congenital adrenal hyperplasia
Amer. J. Dis. Childh. 136 : 229 - 232 (1982)

32 HILLMAN, D.; GIROUD, .:
Plasma cortisone and cortisol levels at birth
and during neonatal period
J. Clin. Endocr. Metab. 25 : 243 (1965)

33 HIRSCHFELD, A.J.; and FLESHMAN, J.K.:
An unusually high incidence of salt-losing
Congenital adrenal hyperplasia in the alaskan
eskimo
J. of Pediatrics 75 : 492 - 494 (1969)

34 HOLCOMBE, J.H.; KEENAN, B.S.; CLAYTON, G.W.:
Plasma 17-hydroxyprogesterone and aldosterone in infants and children with congenital adrenal hyperplasia -- the role of salt losing hormones in salt wasting
J. Pediatrics 98 : 573 (1981)

35 HOLZMANN, K.; WITTENBECHER, G. and MICKAN, H.:
Pregnantriol im Fruchtwasser (zur antenatalen Diagnostik des congenitalen adrenogenitalen Syndroms)
Geburtsh. und Frauenheilk. 34 : 364 - 368 (1974)

36 HORNER, J.M.; HINTZ, R.L. and LUETSCHER, J.A.:
The role of renin and angiotensin in salt-losing 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endocr. Metab. 48 : 776 - 782 (1979)

37 HUBL, W.; BÜCHNER, M.; HAUSSIG, K.; ROHDE, W.; STAHL, F.:
Ein Radioimmunoassay für 1-Deoxycortisol im Plasma und die Anwendung beim Metopironkurztest
Endokrinologie 71 : 60 - 64 (1978)

38 HUBL, W.; FEHER, T.:
Enzym immunoassay of 17-hydroxyprogesteron in plasma, microfilter paper blood and saliva of newborn, children and patients with congenital adrenal hyperplasia
Endokrinologie 79 : 165 (1982)

39 HUGHES, I.A.; WINTER, J.S.D.:
The application of a serum 17-hydroxyprogesteron radioimmunoassay to the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia
J. Pediatrics 88 : 766 - 773 (1976)

40 HUGHES, I.A.; WINTER, J.S.D.:
The relationship between serum concentrations of 17-hydroxyprogesteron and other serum and urinary steroids in patients with congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endo. Metab. 46 : 98 (1978)

41 HUGHES, I.A.; WILTON, A.; LOLE, C.A.; GRAY, O.P.:
Continuing need for mineralocorticoid therapy in salt-losing congenital adrenal hyperplasia
Arch. Dis. Childh. 54 : 350 - 355 (1979)

42 HUGHES, I.A. and LAURENCE, K.:
Antenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia
The Lancet, July 7 : 7)1979)

43 HUGHES, I.A. and READ, G.F.:
Simultaneous plasma and saliva steroid measurement as an index of control in congenital adrenal hyperplasia
Hormone Research 16 : 142 - 150 (1982)

44 HUGHES, I.A. and WINTER, J.:
17-hydroxyprogesterone and plasma renin activity in congenital adrenal hyperplasia
Congenital Adrenal Hyperplasia
University Park Press, Baltimore (1975)
pp 141 - 155

45 HUSEMAN, C.; VARMA, M.; BLIZZARD, R.H.; JOHANSON, A.:
Evaluation of congenital virilizing adrenal hyperplasia patient on single versus multiple prednison schedules
in: Congenital Adrenal Hyperplasia, pp 197 - 201

46 ILONDO, M.M.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M.; PIZARRO, M.; VLIETINCK, R.; MALVAUX, P.; EGGERMONT, E.; EECKELS, R.:
Plasma levels of androgens and 17-hydroxy-progesteron as an index of the adequacy of treatment in congenital adrenal hyperplasia
Departments of Pediatrics, Belgium 1983

47 JÄNNE, O.; PERHEENTUPA,J.; VIINIKKA, L.; VINKO, R.:
Plasma pregnenolon, progesteron, 17-hydroxy-progesterone and 5a-dihydrotestosteron in different types of congenital adrenal hyperplasia
Clin. Endocr. 4 : 39 - 48 (1975)

48 JANSEN, M.; WITT, J.M.; VAN DEN BRANDE, J.:
Reinstitution of mineralocorticoid therapy in congenital adrenal hyperplasia
Acta Pediatr. Scand. 70 : 229 - 233 (1981)

49 KAO, M.; VOINA, S.; NICHOLS, A.; HORTON, R.:
Parallel radioimmunoassay for plasma cortisol and 11-deoxycortisol
Clin. Chemistry 21 : 1644 - 1647 (1975)

50 KEENAN, B.; MCNEEL, R.;
Plasma androgens in congenital adrenal hyperplasia: Androstendione concentrations as an index of adrenal androgen suppression
J. Labor. Clin. Medic. 94 : 799 (1979)

51 KEENAN, B.S.; HOLCOMBE, J.H.; KIRKLAND, R.T.; POTTS, V.E. and CLAYTON, G.W.:Sodium homeostasis and aldosteronsecretion in salt-losing CAH
J. Clin. Endo. Metab. 48 : 430 (1979)

52 KEENAN, B.S.; HOLCOMBE, J.H.; WILSON, D.P.; KIRKLAND, R.T.; POTTS, E. and CLAYTON, G.W.:
Plasma renin activity and the response to sodium depletion in salt-losing CAH
Pediatr. Research 16 : 118 - 122 (1982)

53 KENNY, F.M.; PREEYASOMBAT, C.; MIGEON, C.J.:
Cortisol production rate II. Normal infants, children and adults
Pediatrics 37 : 34 - 42)1966)

54 KIRKLAND, R.T.; KEENAN, B.S.; HOLCOMBE, J.H.; KIRKLAND, J.L.; CLAYTON, G.W.: The effect of therapy on mature height in congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endocr. Metab. 47 : 1320 (1978)

55 KLINGENSMITH, G.J.; CARCIA, S.CH.; JONES, H.W.; MIGEON, C.J.; BLIZZARD, R.M.: Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: Effects on height, sexual maturation and fertility
J. Pediatrics 90; 996 - 1004 (1977)

56 KNORR, D.; BIDLINGMAIER, F.:
Diagnosis of congenital adrenal hyperplasia with 21-hydroxylase deficiency by determination of tetrahydro-11-deoxycortisol in urine
Helv. Paediat. Acta Supplementum 34 : 119 - 125 (1974)

57 KNORR, D.; BIDLINGMAIER, F.; KUHNLE, U.:
Diagnosis and monitoring of therapy of the various enzymatic defects causing congenital adrenal hyperplasia by semiautomatic capillary gas-liquid chromatography
Hormone Research 16 : 201 - 208 (1982)

58 KOLANOWSKY, J.: Simultaneous determination of cortisol and corticosterone in plasma and urine by competitive protein binding assay
Response of normal subjects to ACTH and metapyron
J. Ster. Biochem. 5 : 55 - 64 (1974)

59 KOLANOWSKY, J.: Defective 11ß-hydroxylation in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency
Annales d' Endocr. 42 : 537 - 538 (1981)

60 KOSHIMIZU, TAKASHI:
Plasma renin activity and aldosteron concentration in normal subjects and patients with salt losing type of congenital adrenal hyperplasia during infancy
Clinic. Endocr. 10 : 515 - 522 (1979)

61 KOWARSKI, A.; KATZ, H.; MIGEON, C.J.:
Plasma aldosterone concentration in normal subjects from infancy to adulthood
J. Clin. Endo. Metab. 38 : 489 - 490 (1974)

62 KOWARSKI, A.; DE LACERDA, L.; MIGEON, C.J.:
Integrated concentrations of plasma aldosterone in normal subjects: correlation with cortisol
J. Clin. Endo. Metab. 40 : 205 (1975)

63 KUHNLE, U.; CHOW, D.; RAPAPORT, R.; PANG, S.; LEVINE, L.S.; NEW, M.I.:
The 21-hydroxylase activity in the glomerulosa and fasciculata of the adrenal cortex in congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endo. Metab. 52 : 534 - 544 (1981)

64 LA FRANCHI, STEPHEN:
Plasma adrenocorticotrophic hormone in congenital adrenal hyperplasia
Amer. J. Dis. Childh. 134 : 1068 (1980)

65 LEE, P.A.; URBAN, M.D.; GUTAI, J.P.; MIGEON, C.J.:
Plasma Progesterone, 17-hydroxyprogesterone, androstendione and testosterone in prepubertal, pubertal and adult subjects with congenital

virilizing adrenal hyperplasia als indicators of adrenal suppression
Hormone Research 13 : 347 (1980)

66 DE LACERDA, L.; KOWARSKI, A.:
Integrated Concentrations and diurnal variation of plasma cortisol
J. Clin. Endo. Metab. 36 : 227 - 238 (1973)

67 LEJEUNE-LENAIN, C.; CANTRAINE, F.; DU FRASNES, M.; PREVOT, F.; WOLTER, R.; FRANCKSON, J.R.M.:
An improved method for the detection of heterozygosity of congenital virilizing adrenal hyperplasia
Clin. Endocr. 12 : 525 - 535 (1980)

68 LEVINE, L.S., ZACHMANN, M.; NEW, M.I., PRADER, A.; POLLACK, M.; O'NEILL, G.J., YANG, S.Y., OBERFIELD, S.E. and DUPOND, B.:
Genetic mapping of the 21-hydroxylase deficiency gene within the HLA-linkage group
New Eng. J. Medic. 299 : 911 - 915 (1978)

69 LIMAL, J.M., RAPPAPORT, R. and BAYARD, F.:
Plasma aldosterone renin activity and 17-hydroxyprogesterone in salt-losing congenital adrenal hyperplasia
I. Response to ACTH in hydrocortison treated patients and effect of 9a-fluorocortisol
J. Clin. Endo. Metab. 45 : 551 (1977)

70 LIPPE, B.M.; LA FRANCHI, S.H.; LAVIN, M.; PARLOW, A.; COYOTUPA, J.; KAPLAN, S.A.:Serum 17a-hydroxyprogesterone, progesterone, estradiol and testosterone in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia
J. Pediatr. 85 : 782 - 787 (1974)

71 LOMBARDI, G.; OLIVER, CH.; LUPOLI, G.; MINOZZI, M.:
Corticotrophic and melanotrophic functions in congenital adrenal hyperplasia
Acta Endocrino. 85 : 118 - 125 (1977)

72 LOMMER, D.; DISTLER, A.; NAST, H.P.; SINTERHAUF, K.; WALTER, U.; WOLFF, H.P.:
Tagesprofile von Plasmaaldosteron, Cortisol, Renin, Angiotensinogen und Angiotensinasen bei Normalpersonen
Klin. Wochenschrift 54 : 123 - 130 (1976)

73 LORAS, E.; HAOUR, R.; BERTRAND, J.:
Exchangeable sodium and aldosterone secretion in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency
Pediatr. Research 4 : 145 - 156 (1970)

74 LORAS, B.; ROUX, H.; AUDI-PARERA, L.; DAVID, M.; BERTRAND, J.:
17a-hydroxyprogesterone plasmatique dans l' hyperplasie congenitale des surrenales par deficit en 21-hydroxylase, trattee et non trattee
Biomedicine 21 : 317 - 322 (1974)

75 LORENZEN, F.; PANG, S.; NEW, M.; POLLACK, M.; OBERFIELD, S.H.; DUPONT, B.; CHOW, D.; SCHNEIDER, B. and LEVINE, L.:
Studies of the c21 and c19 steroids and HLA genotyping in siblings and parents of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency
J. Clin. Endo. Metab. 50 : 572 (1980)

76 LORIAUX, D.L.; RUDER, H.J.; and LIPSETT, M.B.:
Plasma steroids in congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endo. Metab. 39 : 627 - 630 (1974)

77 MANTERO, F.; ARMANIANI, D.; OPOCHER, G.; GION, M.; SONINO, M.; MASSAROTTO, P.; RUDOLFI, P.; and BOSCARO, M.:
In "Atti del secondo convegno sui methods radioimmunologici in endocrinol. p. 201 (1975)

78 MAROULIS, G.B.; MANLIMOS, F.S.; GARZA, R. and ABRAHAM, G.E.:
Serum cortisol and 11-deoxycortisol levels in hirsute premenopausal women
Obstet. and Gynec. 48 : 388 - 391 (1976)

79 MAUSETH, R.S.; HANSEN, J.A.; SMITH, E.K.; GIBLETT, E.R.; KELLEY, C.:
Detection of heterozygotes for congenital adrenal hyperplasia: 21-hydroxylase deficiency - a comparison of HLA-typing and 17-hydroxy-progesterone response to ACTH infusion
J. Pediatrics 97 : 749 - 753 (1980)

80 MAUTHE, J.; LASPE, H.; KNORR, D.:
Zur Häufigkeit des congenitalen AGS München 1963 - 1972
Klinische Pädiatrie 189 : 172 - 176 (1977)

81 MEYER, W.J.; DILLER, E.C.; BARTTER, F.L.; HALBY, F.:
The circadian periodicity of urinary 17-keto-steroids, corticosteroids and elektrolytes in congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endo. Metab. 43 : 1122 (1976)

82 MEYER, W.J.; GUTAI, J.P.; KEENAN, B.S.; DAVIS, G.R.; KOWARSKI, A. and MIGEON, C.J.:A chronobiological approach to the treatment of congenital adrenal hyperplasia
Congenital Adrenal Hyperplasia pp 203 - 215

83 MICHELAKIS, A.; HORTON, R.:
The relationship between plasma renin activity and aldosteron in normal man
Circulation Research, Supplement I
XXVI+XXVII : 185 - 193 (1970)

84 MÜLLER, O.A.: GIT Labormedizin 2 : 117 (1978)

85 MÜLLER, O.A.; FINK, R.; SCRIBA, P.C.; WEIL, J.; BIDLINGMAIER, F.; KNORR, D.:
Diurnal plasma ACTH levels in corticosteroid treated patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH)
Acta Endocr. Suppl. 225 (1979)

86 MURTAZA, L.; SIBERT, J.R.; HUGHES, I.A.; BALFOUR, I.C.:
CAH - a clinical and genetic survey
Arch. Dis. Childh. 55 : 622 - 625 (1980)

87 Joint meeting No. 7 Section of Endocrinology with Section of pediatrics
Proc.roy. Soc. Med. 63 : 1037 - 1044 (1970)

88 NEUENDORF, W.: Biosynthese der Steroidhormone und ihre Störung durch Enzymdefekte unter besonderer Berücksichtigung des Adrenogenitalen Syndroms
Zeitschr. für Innere Med. 29 : 207 - 211 (1974)

89 NEW, M.I.; MILLER, B. and PETERSEN, R.E.:
Aldosterone excretion in normal children and in children with adrenal hyperplasia
J. Clin. Invest. 45 : 412 (1966)

90 NEW, M.I. and SEAMAN, M.P.:
Secretion rates of cortisol and aldosterone precursors in various forms of congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endo. Metab. 30 : 361 - 371 (1970)

91 NEW, M.I.; LORENZEN, F.; PANG, S.; GUNCZLER, P.; DUPONT, B.; LEVINE, L.:
Acquired adrenal hyperplasia with 21-hydroxylase deficiency ist not the same genetic disorder as congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endo. Metab. 48 : 356 - 359 (1979)

92 NEW, M.I.; DUPONT, B.; PANG, S.; POLLACK, M.; LEVINE, L.S.:
An update of congenital adrenal hyperplasia
Recent Prog. Horm. Research 37 : 105 ff (1981)

93 NEWNS, G.H.: Congenital adrenal hyperplasia
Arch. Dis. Childh. 49 : 1 - 3 (1974)

94 NIESCHLAG, E.; WENNER, H.; BREU, H.; WICKING, E.J.;SCHELLONG, G.:
AGS: Therapeutische Einstellung anhand des Tagesprofils des 17-Hydroxyprogesterons im Serum
Dt. medizin. Wochenschr. 105 : 600 - 603 (1980)

95 OETLIKER, O. and ZURBRÜGG, R.:
Renal regulation of fluid, electrolyte and acid-base homeostatsis in the salt losing syndrome of congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endo. Metab. 46 : 543 - 551 (1978)

96 OSTERWALDER, H.: Die juxtaglomerulären Zellen beim virilisierenden kongenitalen adrenogenitalen Syndrom mit und ohne Salzverlust
Schweiz. med. Wschr. 101 : 1298 - 1305 (1971)

97 PANG, S.; LEVINE, L.S.; CHOW, D.M.; FAIRMAN, C.; NEW, M.I.:
Serum androgene concentration in neonates and young infants with congenital adrenal hyperplasia
Clin. Endocr. 11 : 575 - 584 (1979)

98 PANG, S.; BECKER, D.; COTELINGAM, J.; FOLEY, T.P.; DRASH, A.L.:
Adrenocortical tumor in a patient with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency
Pediatrics 68 : 242 - 246 (1981)

99 PARTH, K.; BRUNEL, R.; ZIMPRICH, H.; HOLZER, H.:
Plasmaaldosteron im Kindesalter
Helv. Pädiatr. Acta 30 487 - 493 (1975)

100 PERETTI DE E.; FOREST, M.G.:
Pitfalls in the etiologica diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in the early neonatal period
Horm. Research 16 : 10 - 22 (1982)

101 PETERSEN, K.E.: Plasma corticosterone and hydrocortison levels in man
J. Clin. Endo. Metab. 17 : 1150 (1957)

102 PETERSEN, K.E. and CHRISTENSEN, TH.:
17-hydroxyprogesterone in normal children and congenital adrenal hyperplasia
Acta Pädiat. Scand. 68 : 205 - 211 (1979)

103 PETERSEN, K.E.; SVEJGAARD, A.; NIELSEN, M.D.; DISSING, J.:
Heterocygotes and cryptic patients in families of patients with congenital adrenal hyperplasia
Horm. Research 16 : 151 - 159 (1982)

104 PETRYKOWSKI, W. und KREUZER, H.B.:
Tagesrhythmik des 17-Hydroxyprogesterons im Plasma unter Alltagsbedingungen bei Kindern mit kongenitaler virilisierender Nebennierenrindenhyperplasie
Monatsschrift f. Kinderheilk. 124 : 391 - 393 (1976)

105 PHAM-HUU-TRUNG, M.T.; GOURMELEN, M.; GIRARD, F.:
The simultaneous assay of cortisol and 17-hydroxyprogesterone in the plasma of patients with congenital adrenal hyperplasia
Acta Endocr. 74 : 316 - 330 (1973)

106 PHAM-HUU-TRUNG, M.T.; RAUX, M.C.; GOURMELEN, M.; BARON, C.; GIRARD, F.:
Plasma aldosterone concentrations related to 17-hydroxyprogesterone in congenital adrenal hyperplasia
Acta. Endocr. 82 : 572 - 586 (1976)

107 PHAM-HUU-TRUNG, M.T.; GOURMELEN, M.; RAUX-EURIN, M.C.; GIRARD, F.:
Pituitary-adrenal-acis-activity in treated congenital adrenal hyperplasia: static and dynamic studies
J. Clin. Endo. Metab. 47 : 422 - 427 (1978)

108 PIAZZI, S.; CAPELLI, M.; PAOLINI, M.; PERUGINI, D.; GROSSI, G.; BALSAMO, A.; SALOMONI, P.; CASSIO, A.; BUGIARDINI, G.; CACCIARI, E.:
Neonatal screening for 21-hydroxylase deficiency: a microfilter paper method for 17a-hydroxy-progesterone assay
J. Endo. Invest. 5 : 87 - 90 (1982)

109 PIRO, C.; FRAIOLI, F.; SCIARRA, F.; and CONTI, C.:
Circadian rhythm of plasma testosterone, cortisol and gonadotropins in normal male subjects
J. Ster. Biochem. 4 : 321 - 329 (1973)

110 PRADER, A. und ZACHMANN, M.:
Das Adrenogenitale Syndrom
Alexis Labhardt: Klinik der inneren Sekretion
3. Auflage, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1980 S. 363 - 382

111 RECK, G.; BECKERHOFF, R.; VETTER, W.; ARMBRUSTER, H.; SIEGENTHALER, W.:
Control of plasma aldosterone in normal man during upright posture
Klin. Wochenschr. 53 : 955 - 959 (1975)

112 RÖSLER, A.; LEVINE, L.S.; SCHNEIDER, B.; NOVOGRODER, M.; NEW, M.I.:
The interrelationship of sodium balance, plasma renin activity and ACTH in congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency)
J. Clin. Endo. Metab. 45 : 500 (1977)

113 SACHS LOTHAR: Statistische Auswertungsmethoden
2. Auflage, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969

114 SCHNAKENBURG, K.v.; BIDLINGMAIER, F.; KNORR, D.:
17-hydroxyprogesterone, androstendion and testosterone in normal children and in prepubertal patients with congenital adrenal hyperplasia
Europ. J. Pediatr. 133 : 259 - 267 (1980)

115 SCHNAKENBURG, K.v.; BIDLINGMAIER, F.; KNORR, D.:
Diagnostik und Verlaufskontrolle des Adrenogenitalen Syndroms vom Typ des 21-Hydroxylasedefekts durch radioimmunologischen Nachweis von 17a-Hydroxyprogesteron
Monatsschrift für Kinderheilkunde
122 : 622 - 623 (1974)

116 SCHNAKENBURG, K.v.; BIDLINGMAIER, F.; KNORR, D.:
17a-Hydroxyprogesteron, Testosteron und Androstendion beim behandelten adrenogenitalen Syndrom
Monatsschr. f. Kinderhk. 125 : 579 - 580)1977)

117 SCHNAKENBURG, K.v.; BIDLINGMAIER, F.; KNORR, D.:
Therapieüberwachung beim Adrenogenitalen Syndrom
Wissensch. Informat. Jahrgang 6, Heft 2 1980
F. Lampert: Pädiatrische Spezialambulanzen
Technik der Langzeitüberwachung

118 SHAMBELAN, M. and BIGLIERI, E.F.:
Deoxycorticosteron production and regulation in man
J. Clin. Endo. Metab. 34 : 695 (1972)

119 SHAMBELAN, M.; ROST, G.R.; SEBASTIAN, A. and BIGLIERI, E.G.:
Int. Congr. Endocrin. 6th, Melbourne, February
Abstracts and Program, p. 241 (1980)

120 SHARMA, D.C.; FORCHIELLI, E. and DORFMANN, R.J.:
Inhibition of enzymatic steroid 11ß-hydroxylation by androgens
J. Biol. Chem. 238 : 572 - 575 (1963)

121 SCHÖNESHOFER, M.:Simultaneous determination of eight adrenal steroids in human serum by radioimmunoassay
J. Ster. Biochem. 8 : 995 (1977)

122 SIMOPOULOS, A.P.; MARSHALL, J.R.; DELEA, C.S.; BARTTER, F.C.:
Studies on the deficiency of 21-hydroxylation in patients with congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endocr. 32 : 438 (1971)

123 SIPPEL , W.G.; BIDLINGMAIER, F.; BECKER, H.; BRÜNING, T.; DÖRR, H.; GOLDER, W.; HOLLMANN, G.; KNORR, D.:
Simultaneous radioimmunoassay of plasma aldosterone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, 11-deoxycortisol, cortisol and cortison
J. Ster. Biochem. 9 : 63 (1978)

124 SIPPEL, W.G.: Automation Radioimmunologischer Methoden in der Pädiatrischen Endokrinologie
Entwicklung einer mechanischen Methode zur simultanen chromatographischen Isolierung und radioimmunologischen Bestimmung von 8 Corticosteroiden aus einer kleinen Plasmaprobe
BMFT-FB-T 81-036 Februar 1981

125 SIPPEL, W.G.; DÖRR, H.G.; BIDLINGMAIER, F.; KNORR, D.:
Plasma levels of aldosterone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol and cortison during infancy and childhood
Pediatr. Research 14 : 39 - 46 (1980)

126 SMITH, R.; DONALD, R.; ESPINER, E.A.; GLATTHAAR, CH.; ABBOTT, G.; SCANDRETT, M.:
The effect of different treatment regimens on hormonal Profils in congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endo. Metab. 51 : 230 - 236 (1980)

127 STEEN, G.; TAS, A.C.; de BRAUW, T.N.; DRAYER, N.M.; WOLTNERS, B.G.:
The early recognition of the 21-hydroxylase deficiency variety of congenital adrenal hyperplasia
Clin. Chim. Acta 105 : 213 - 224 (1980)

128 STROTT, C.A.; YOSHIMI, T.; LIPSETT, M.B.:
Plasma progesterone and 17-hydroxyprogesteron in normal man and children with congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Invest. 48 : 930 (1969)

129 STROTT, C.A.; YOSHIMI, T.; BARDIN, C.W.; LIPSETT, M.B.:
Blood progesterone and 17-hydroxyprogesteron levels and production rates in a boy with virilizing congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endocr. 28 : 1085 (1968)

130 SULON, J.; SPARANO, F.; SCIARRA, F.; GIAQUINTO, G.; GENARD, P.:
24-hour-profile of 18-hydroxy-11-deoxycorticosteron in normal supine man: relationship with cortisol and aldosterone
Clin. Endocr. 8 : 367 - 372 (1978)

131 ULICK, S.; EBERLEIN, W.R.; BLIFFELD, A.R.; CHU, M.D.; BONGIOVANNI, A.M.:
Evidence for an aldosterone biosynthetic defect in congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endo. Metab. 51 : 1346 - 1353 (1980)

132 URBAN, M.D.; LEE, P.A.; MIGEON, C.J.:
Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia
New. Eng. J. Medic. 299 : 1392 - 1396 (1978)

133 VAGNUCCI, A.H.: Analysis of circadian periodicity of plasma cortisol in normal man and in cushing syndrom
Amer. J. Physiol. 236 : R 268 - 281 (1979)

134 WARSOS, S.L.; LARSEN, J.W.; KENT, S.G.; ROSENBAUM, K.N.; AUGUST, G.P.; MIGEON, C.J.; SCHULMA, J.D.:
Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia
Obstetr. and Gynec. 55 : 751 (1980)

135 WEIDMANN, P.; de CHATEL, R.; SCHIFFMANN, A.; BACHMANN, E.; BERETTA-PICCOLI, C.; REUBI, F.L.; ZIEGLER, W.H.; VETTER, W.:
Beziehungen zwischen Alter, Plasma, Renin-Aldosteron-Cortison, Urinkatecholaminen und Körper-Natriumvolumen-Status beim normalen Menschen
Klin. Wichenschr. 55 : 725 - 733 (1977)

136 WEIL, J.; BIDLINGMAIER, F.; SIPPELL, W.G.; BUTENANDT, O.; KNORR, D.:
Comparison of two tests for heterozygosity in congenital adrenal hyperplasia
Acta Endocr. 91 : 109 - 121 (1979)

137 WEINBERGER, M.M.; KERN, D.C.; GOMEZ-SANDER, C.; KRAMER, N.J.; MARTIN, B.T.; NUGENT', CH.A.:
The effect of dexamethasone on the control of plasma aldosterone concentration in normal recumbent man
J. Lab. Clin. Med. 85 : 957 - 967 (1975)

138 WERDER, E.A.; SIEBENMANN, R.E.; KNORR-MÜRSET, G.; ZIMMERMANN, A.; SIZONENKO, P.C.; THEINTZ, P.; GIRARD, J.; ZACHMANN, M.; PRADER, A.:
The incidence of congenital adrenal hyperplasia in switzerland- A survey of patients born in 1960 - 1974
Helv. Paediatr. Acta 35 : 5 - 11 (1980)

139 WEST, C.D.; ATCHESON, J.B.; STANCHFIELD, J.B.; RALLISON, M.L.; CHAURE, V.; TYLE, F.H.:
Multiple or single 21-hydroxylases in congenital adrenal hyperplasia
J. Ster. Biochem. 11 : 1413 - 1419 (1979)

140 WILDE, H.G.; WEIL, J.; ALBERT, E.; SCHOLZ, S.; BIDLINGMAIER, F.; SIPPELL, W.G.; KNORR, D.:
Genetic linkage studies between congenital adrenal hyperplasia and the HLA-blood group system
Immunogenetics 8 : 41 - 49 (1979)

141 WILLIAMS, G.H.; CAIN, J.P.; DLUHY, R.G.; UNDERWOOD, R.H.:
Studies of the control of plasma aldosterone concentration in normal man
J. Clin. Invest. 51 : 1731 - 1742 (1972)

142 WINKEL, C.A.; CASEY, M.L.; SIMPSON, E.R. and MAC DONALD, P.C.:
Deoxycorticosterone biosynthesis from progesterone in kidney tissue of the human fetus
J. Clin. Endo. Metab. 53 : 10 (1981)

143 WINKEL, C.A.; PARKER, jr,R.; SIMPSON, E.R.; MAC DONALD, P.C.:
Production rate of Deoxycorticosterone in woman during the follicular and luteal phases of the ovarian cycle: the role of the extraadrenal 21-hydroxylation of circulating Progesterone in DOC Production
J. Clin. Endo. Metab. 51 : 1354 (1980)

144 WINKEL, C.A.; MILEWICH, L.; PARKER, R.; GANT, N.F.; SIMPSON, E.R.; DONALD, P.C.: Conversion of plasma progesterone to DOC in men, non pregnatn and pregnant women and adrenalectomized subjects. Evidence for steroid 21-hydroxylase activity in non-adrenal-tissues J. Clin. Invest. 66 : 803 (1980)

145 YOUSSEFNEYADIAN, E.; DAVID, R.: Early diagnosis of congenital adrenal hyperplasia by measurement of 17-hydroxy-progesterone Clin. Endocr. 4 : 451 - 454 (1975)

146 ZIPSER, R.D.; LEBOFF MERYL, MEIDA, V.; DUKE, R.; HORTON, R.: Deoxycorticosterone and aldosterone clearance and binding in normal and hypertensive man J. Clin. Endo. Metab. 51 : 1085 (1980)

Mein Dank gilt

Herrn Professor Dr. D. Knorr für die Überlassung des Themas, des Untersuchungsmaterials und die Möglichkeit in der endokrinologischen Abteilung der Kinderklinik zu arbeiten.

Herrn Professor Dr. B. Hadorn für die Möglichkeit der Promotion an seiner Klinik.

Herrn Dr. med H.G. Doerr für die Bereitstellung des Untersuchungsmaterials, die ausgezeichnete Betreuung bei der Durchführung der Doktorarbeit, für die stets bereitwillige Unterstützung und für wertvolle Hinweise bei der Interpretation der Ergebnisse.

Frau Rheinhild Joswig für die freundliche Atmosphäre im Labor, die immer gebotene Hilfsbereitschaft und die Anfertigung eines Teiles der Abbildungen.

L E B E N S L A U F

Katharina Maria Igerl

geb.	30. April 1958
Vater	Konrad Igerl , Gärtnermeister
Mutter	Marianne Igerl , geb. Selmeier , Floristin
1964 - 1969	Volksschule in Ampfing
1969 - 1977	Ruperti-Gymnasium in Mühldorf math.-naturwiss. Zweig
1977	Abitur
1977 - 1980	Studium der Medizin in Ulm
1979	Ärztliche Vorprüfung
1980 - 1983	Studium der Medizin in München, Ludwig - Maximilians- Universität
1980	1. Staatsexamen
1980	Beginn der Dissertation im endokrinologischen Forschungslabor der Universitätskinderklinik in München
1982	2. Staatsexamen
1983	3. Staatsexamen
Januar - März 1984	Assistent in einer Praxis für Allgemeinmedizin
ab April 1984	Assistenzärztin in der Medizinischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Mühldorf